

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
10 mai 2001 (10.05.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/32654 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷:

C07D 407/12, 405/12,

413/12, 307/24, 263/24, A61K 31/353, 31/341, 31/404,
31/422, 31/42, A61P 37/00, 29/00, 9/00

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/03067

(22) Date de dépôt international:

3 novembre 2000 (03.11.2000)

(25) Langue de dépôt:

français

(26) Langue de publication:

français

(30) Données relatives à la priorité:

99/13858 5 novembre 1999 (05.11.1999) FR
00/06535 23 mai 2000 (23.05.2000) FR

(71) **Déposant** (*pour tous les États désignés sauf US*): **SOCI-
ETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'AP-
PLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)** [FR/FR];
51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(72) **Inventeurs; et**

(75) **Inventeurs/Déposants** (*pour US seulement*): **AUVIN,
Serge** [FR/FR]; 4, rue Chanteclair, F-91730 Mauchamps
(FR). **CHABRIER de LASSAUNIERE, Pierre-Etienne**
[FR/FR]; 134, quai Louis Blériot, F-75016 Paris (FR).

(74) **Mandataire:** **BOURGOUIN, André**; Beaufour Ipsen -
S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue
du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(81) **États désignés** (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) **États désignés** (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

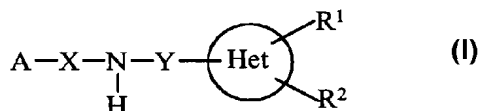
Publiée:

— *Sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport.*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*

(54) **Title:** NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE AS MEDICINES

(54) **Titre:** NOUVEAUX COMPOSES HETEROCYCLIQUES ET LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS



(57) **Abstract:** The invention concerns novel heterocyclic derivatives having a calpain inhibiting activity and/or an activity trapping reactive oxygen species, of formula (I) wherein A, X, Y, R¹, R² and Het represent variable groups. The invention also concerns methods for preparing said compounds, pharmaceutical preparations containing them and their therapeutic use, in particular as calpain inhibitors and/or as trapping agents for reactive oxygen species, whether selectively or not.

(57) **Abrégé:** La présente invention concerne de nouveaux dérivés hétérocycliques présentant une activité inhibitrice des calpaïnes et/ou une activité piègeuse des formes réactives de l'oxygène, de formule (I) dans laquelle A, X, Y, R¹, R² et Het représentent des groupes variables. L'invention concerne également leurs méthodes de préparation, les préparations pharmaceutiques les contenant et leur utilisation à des fins thérapeutiques, en particulier en tant qu'inhibiteurs de calpaïnes et/ou piègeurs de formes réactives de l'oxygène, de manière sélective ou non.



WO 01/32654 A2

Nouveaux composés hétérocycliques
et leur application à titre de médicaments

La présente invention concerne de nouveaux dérivés hétérocycliques présentant une activité inhibitrice des calpaïnes et / ou une activité piégeuse des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "reactive oxygen species "). L'invention concerne également leurs méthodes de préparation, les préparations pharmaceutiques les contenant et leur utilisation à des fins thérapeutiques, en particulier en tant qu'inhibiteurs de calpaïnes et piégeurs de formes réactives de l'oxygène de manière sélective ou non.

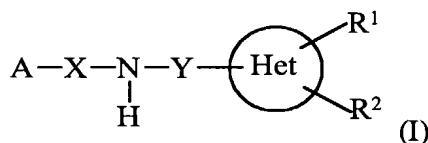
Compte tenu du rôle potentiel des calpaïnes et des ROS en physiopathologie, les nouveaux dérivés selon l'invention peuvent produire des effets bénéfiques ou favorables dans le traitement de pathologies où ces enzymes et / ou ces espèces radicalaires sont impliquées, et notamment :

- les maladies inflammatoires et immunologiques comme par exemple l'arthrite rhumatoïde, les pancréatites, la sclérose en plaques, les inflammations du système gastro-intestinal (colite ulcéreuse ou non, maladie de Crohn),
- les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires comprenant par exemple l'hypertension artérielle, le choc septique, les infarctus cardiaques ou cérébraux d'origine ischémique ou hémorragique, les ischémies ainsi que les troubles liés à l'agrégation plaquettaire,
- les troubles du système nerveux central ou périphérique comme par exemple les maladies neurodégénératives où l'on peut notamment citer les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'hémorragie sub arachnoïde, l'épilepsie, le vieillissement, les démences séniles, y compris la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la maladie de Parkinson, les neuropathies périphériques,
- l'ostéoporose,
- les dystrophies musculaires,
- les maladies prolifératives comme par exemple l'athérosclérose ou la resténose,
- la cataracte,

- les transplantations d'organes,
 - les maladies auto-immunes et virales comme par exemple le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète et ses complications, la sclérose en plaques,
 - le cancer,
- 5 - toutes les pathologies caractérisées par une production excessive des ROS et / ou une activation des calpaïnes.

Dans l'ensemble de ces pathologies, il existe des évidences expérimentales démontrant l'implication des ROS (Free Radic. Biol. Med. (1996) 20, 675-705 ; Antioxid. Health. Dis. (1997) 4 (Handbook of Synthetic Antioxidants), 1-52) ainsi que l'implication des calpaïnes (Trends Pharmacol. Sci. (1994) 15, 412-419 ; Drug News Perspect (1999) 12, 73-82). A titre d'exemple, les lésions cérébrales associées à l'infarctus cérébral ou au traumatisme crânien expérimental sont réduites par des agents antioxydants (Acta. Physiol. Scand. (1994) 152, 349-350 ; J. Cereb. Blood Flow Metabol. (1995) 15, 948-952 ; J Pharmacol Exp Ther (1997) 2, 895-904) ainsi que par des inhibiteurs de calpaïnes (Proc Natl Acad Sci U S A (1996) 93, 3428-33 ; Stroke, (1998) 29, 152-158; Stroke (1994) 25, 2265-2270).

La présente invention a donc pour objet des composés de formule générale (I)



dans laquelle

R¹ représente un atome d'hydrogène, un radical -OR³, -SR³, oxo ou un acétal cyclique,

dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylcarbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou -NR⁴R⁵;

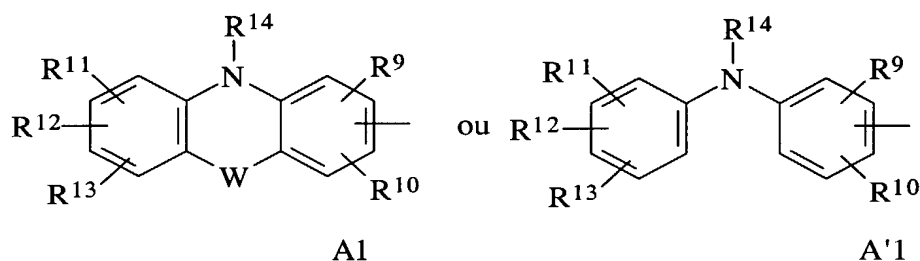
R⁴ et R⁵ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R⁴ et R⁵ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

5 R² représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle ou aralkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : -OR⁶, -NR⁷R⁸, halogène, cyano, nitro ou alkyle,

dans lequel R⁶, R⁷ et R⁸ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle, aralkyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle ;

A représente

10 soit un radical A1 ou A'1



dans lequel R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou -NR¹⁵R¹⁶,

15 R¹⁵ et R¹⁶ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹⁷, ou bien R¹⁵ et R¹⁶ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R¹⁷ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR¹⁸R¹⁹,

20 R¹⁸ et R¹⁹ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R¹⁸ et R¹⁹ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R¹⁴ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR²⁰,

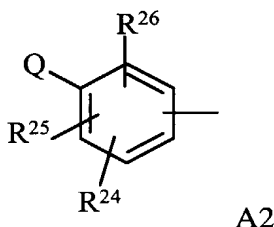
R²⁰ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy, aryle, aralkyle, hétérocycloalkyle ou -NR²¹R²²,

dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou $-NR^4R^5$;

- 5 R^{21} et R^{22} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{21} et R^{22} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

W représente une liaison, O ou S ou encore un radical $-NR^{23}$, dans lequel R^{23} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- 10 soit un radical A2



dans lequel

R^{24} , R^{25} et R^{26} représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR^{27} , un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou un radical $-NR^{28}R^{29}$,

- 15 R^{27} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R^{28} et R^{29} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{30}$, ou bien R^{28} et R^{29} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{30} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $-NR^{31}R^{32}$,

- 20 R^{31} et R^{32} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{31} et R^{32} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

- 25 Q représente $-OR^{33}$, $-SR^{33}$, $-NR^{34}R^{35}$ ou un radical aryle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou $-NR^{15}R^{16}$,

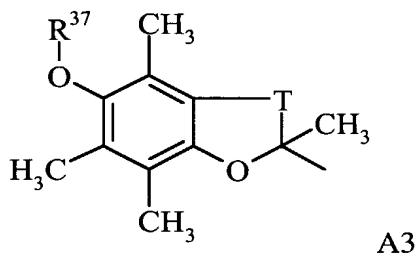
R^{33} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylcarbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

5 dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou $-NR^4R^5$;

R^{34} et R^{35} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical $-CO-R^{36}$, ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

10 R^{36} représentant un radical alkyle ;

soit un radical A3

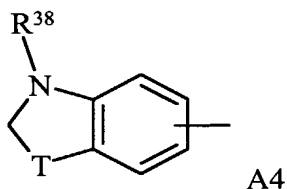


dans lequel R^{37} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylcarbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

15 dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou $-NR^4R^5$;

T représente un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;

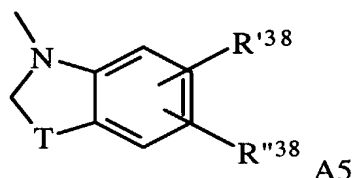
20 soit un radical A4



dans lequel R^{38} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, $-(CH_2)_q-NR^{39}R^{40}$ ou aralkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : OH, alkyle, halogène, nitro, alkoxy ou $-NR^{39}R^{40}$,

5 q étant un entier compris entre 2 et 6 ;

soit un radical A5



10 dans lequel R'^{38} et R''^{38} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, nitro, $-NR^{39}R^{40}$, un radical alkyle ou arylalkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : OH, les radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy ou $-NR^{39}R^{40}$,

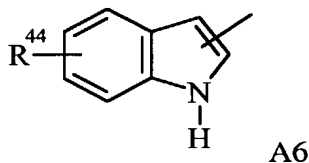
R^{39} , R^{40} , R^{39} et R^{40} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{41}$, ou bien R^{39} et R^{40} ou R^{39} et R^{40} forment ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{41} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $-NR^{42}R^{43}$,

15 R^{42} et R^{43} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{42} et R^{43} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

T représentant un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ,

soit enfin un radical A6



20

dans lequel R^{44} représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy ;

X représente $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-D-CO-$, $-CO-N(R^{45})-D-CO-$, $-CO-D-CO-$, $-CH=CH-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-O-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-NH-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-CO-N(R^{45})-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-S-(CH_2)_n-CO-$ ou $-Z-CO-$;

- 5 D représente un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi alkyle, alkoxy, OH, nitro, halogène, cyano, ou carboxyl éventuellement estérifié par un radical alkyle ;

Z représente un hétérocycle,

R^{45} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- 10 R^{46} et R^{47} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle ou aralkyle dont les groupements alkyle et aryle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, -SH, halogène, nitro, alkyle, alkoxy, alkylthio, aralkoxy, aryl-alkylthio, $-NR^{48}R^{49}$ et carboxyl éventuellement estérifié par un radical alkyle ;

- 15 R^{48} et R^{49} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{50}$, ou bien R^{48} et R^{49} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{50} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $-NR^{51}R^{52}$,

- 20 R^{51} et R^{52} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{51} et R^{52} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué ;

n étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Y représente $-(CH_2)_p-$, $-C(R^{53}R^{54})-(CH_2)_p-$, $-C(R^{53}R^{54})-CO-$;

- 25 R^{53} et R^{54} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, halogène, nitro, alkyle, alkoxy, $-NR^{55}R^{56}$,

- 30 R^{55} et R^{56} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{57}$, ou bien R^{55} et R^{56} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué,

R⁵⁷ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR⁵⁸R⁵⁹,

R⁵⁸ et R⁵⁹ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R⁵⁸ et R⁵⁹ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué ;

5 p étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Het représente un hétérocycle,

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits composés de formule générale (I),

10 à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle lorsque Het représente tétrahydrofuranne ou tétrahydropyranne, R¹ le radical OR³ avec R³ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylcarbonyle dont le radical hétérocycloalkyl est branché par un atome de carbone, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, R² un hydrogène et Y le radical -(CH₂)_p- avec p = 0, alors X ne représente pas -CO-N(R⁴⁵)-C(R⁴⁶R⁴⁷)-CO- avec R⁴⁵ = R⁴⁶ = H.

15 Dans certains cas, les composés selon la présente invention peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques (de configuration "R" ou "S"). Par conséquent, la présente invention inclut les formes énantiomères, diastéréoisomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de
20 structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères (ou diastéréoisomères) et leurs mélanges sont représentés.

Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone comme, par exemple, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle,
25 néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Les radicaux alkoxy peuvent correspondre aux radicaux alkyle indiqués ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou isopropyloxy mais également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire. De même les radicaux alkylthio peuvent correspondre aux radicaux alkyle indiqués ci-dessus comme par exemple méthylthio ou éthylthio.

30 Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une

insaturation (double liaison). Par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

- Par aryle, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles
- 5 qui le composent comporte un hétéroatome (O, N ou S). Comme exemple de radical aryle carbocyclique, on peut citer phényle ou naphthyle. Comme exemple de radical aryle hétérocyclique (ou hétéroaryle), on peut citer thiényl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidyl, benzothiényl, benzofuryl et indolyl.
- 10 Le terme hétérocycle (ou hétérocycloalkyle), représenté par exemple par les radicaux Het ou Z, représente de préférence un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, comportant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, S, N. L'atome d'azote peut éventuellement être substitué par un radical choisi parmi : alkyle, aryle, aralkyle et alkylcarbonyl. Comme exemple d'hétérocycle saturé, on peut citer : tétrahydrofurane,
- 15 tétrahydropyranne, oxétane, oxépane, tétrahydrothiophène, tétrahydrothiopyranne, thiétane, pyrrolidine, pipéridine, azétidine, 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane, 1,3-dithiolane, 1,3-dithiane, 1,3-oxathiolane, 1,3-oxazolidine, 1,3-imidazolidine ou 1,3-thiazolidine. Comme exemple d'hétérocycle insaturé, on peut citer : thiophène, furane, pyrrole, imidazole, pyrazole, isothiazole, thiazole, isoxazole, oxazole, pyridine, pyrazine,
- 20 pyrimidine, benzimidazole, benzofurane, benzopyranne, 1,3-benzothiazole, benzoxazole, quinoléine.

Les radicaux arylalkyles (ou aralkyles) désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux aryle et alkyle sont tels que définis ci-dessus comme par exemple benzyle, phénéthyle ou naphthylméthyle. Les radicaux aralkoxy (aryl-alkoxy)

25 désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux aryle et alkoxy sont tels que définis ci-dessus comme par exemple benzyloxy ou phényléthoxy. Les radicaux arylalkylthio désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux aryle et alkylthio sont tels que définis ci-dessus comme par exemple benzylthio.

Les radicaux alkylcarbonyl, hétérocycloalkylcarbonyl, arylcarbonyl ou

30 aralkylcarbonyl désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle, aryle et aralkyle ont la signification indiquée précédemment.

Dans le cas de radicaux de formule $-NR^iR^j$ où R^i et R^j forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué, l'hétérocycle est de préférence saturé et comprend de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant

l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S. Ledit hétérocycle peut être, par exemple, le cycle azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine. Ledit hétérocycle peut être substitué par un ou plusieurs substituants
 5 identiques ou différents choisis parmi le groupe hydroxy, un radical alkyle, aryle, aralkyle ou alkoxy ou un atome d'halogène.

L'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle Het représente un radical monocyclique contenant de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O et N, et de manière préférentielle un radical
 10 correspondant au cycle tétrahydrofuranne, dioxolane, pyrrolidine, 1,3-oxazolidine, et R¹ représente l'atome d'hydrogène, le radical -OR³ ou oxo.

L'invention a plus particulièrement pour objet également des composés de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle X représente -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -O-(CH₂)_n-CO-,
 15 -CO-N(R⁴⁵)-D-CO-, -N(R⁴⁵)-CO-(CH₂)_n-CO-,
 -N(R⁴⁵)-CO-C(R⁴⁶R⁴⁷)-CO-, -N(R⁴⁵)-CO-NH-C(R⁴⁶R⁴⁷)-CO-, -N(R⁴⁵)-(CH₂)_n-CO-,
 -CO-N(R⁴⁵)-C(R⁴⁶R⁴⁷)-CO- ou -Z-CO-,

et préférentiellement lorsque R⁴⁵ et R⁴⁷ représentent l'atome d'hydrogène, R⁴⁶ l'atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phényle, D le radical phénylène et Z le radical thiazole.

L'invention a plus particulièrement pour objet également des composés de formule (I)
 20 telle que définie ci-dessus, dans laquelle R² représente un atome d'hydrogène ou un radical aralkyle, et de préférence le radical benzyle.

L'invention a plus particulièrement pour objet également des composés de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle A représente

soit A1 avec W représentant l'atome de soufre,

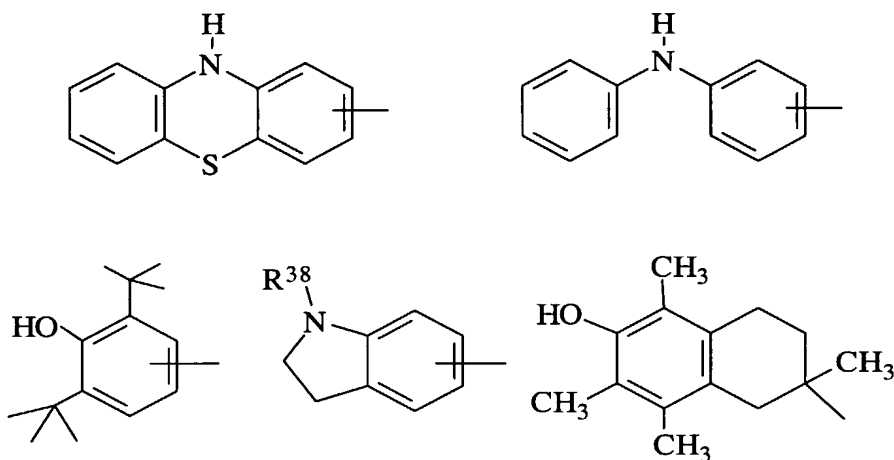
25 soit A'1

soit A2 avec R²⁴, R²⁵ et R²⁶ qui représentent, indépendamment, un hydrogène ou un radical alkyle et Q qui représente -OR³³,

soit A3 avec T représentant le radical -(CH₂)₂- ;

soit A4 avec T représentant le radical -(CH₂)-,

et de manière préférentielle les radicaux de formule



Plus particulièrement également, l'invention a pour objet des composés décrits ci-après dans les exemples et préférentiellement les produits répondant aux formules suivantes :

5 (2R)-6-hydroxy-N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2H-chromène-2-carboxamide ;

N-1-(4-anilinophényl)-N-4-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl] succinamide ;

Acétate de (3S)-3-{[4-(4-anilinoanilino)-4-oxobutanoyl]amino}tétrahydro-2-furanyl ;

N-1-(4-anilinophényl)-N-4-[(1S)-1-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-méthylbutyl] succinamide ;

N-1-(4-anilinophényl)-N-3-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-phénylmalonamide ;

10 3-(4-anilinoanilino)tétrahydro-2-furanol ;

N-[(1S)-1-({[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)-3-méthylbutyl]-10H-phénothiazine-2-carboxamide ;

Acétate de (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-amino]pentanoyl} amino)tétrahydro-2-furanyl ;

15 N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazole-4-carboxamide ;

N-[4-({[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)phényl]-10H-phénothiazine-2-carboxamide ;

N-[(1S)-1-({[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)-3-méthylbutyl]-10H-phénothiazine-1-carboxamide ;

- 5 Pivalate de (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl ;

3,3-diméthylbutanoate de (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl ;

- 10 (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl benzoate ;

(3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl phénylacetate ;

(3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl (2S)-2-(diméthylamino)-3-phénylpropanoate ;

- 15 4-morpholinecarboxylate de (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl ;

N-[(1S)-3-méthyl-1-[(3-oxo-1-pyrrolidiny]carbonyl)butyl]-10H-phénothiazine-2-carboxamide ;

- 20 2-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphénoxy)-N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]acétamide ;

N¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-phényl-N³-(1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)malonamide ;

N-(2-anilinophényl)-N'-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]urée ;

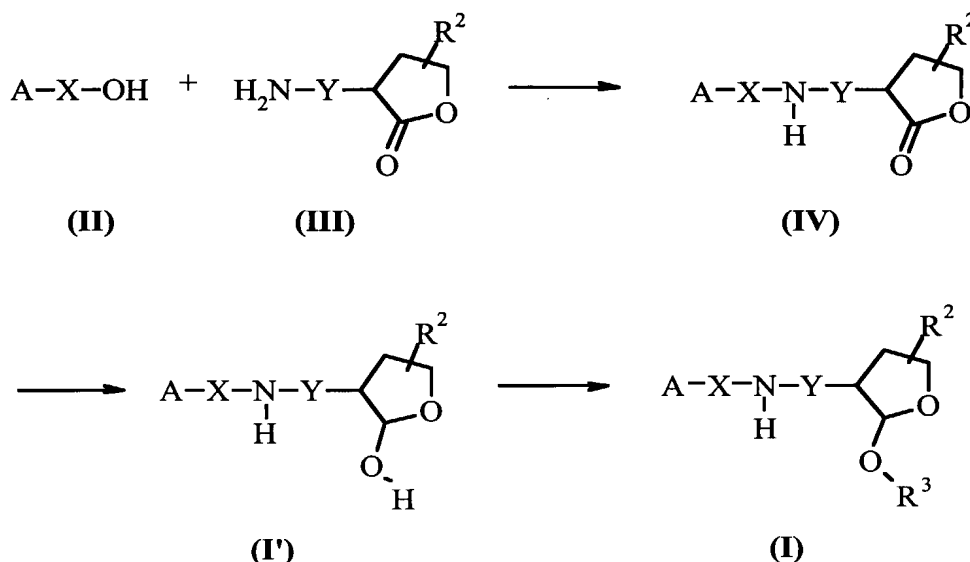
- 25 N¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-N²-(1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)ethanediamide ;

(2R)-N-[(1S)-1-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-phényléthyl]-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2H-chromène-2-carboxamide ;

N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-5-indolinecarboxamide.

Les composés de formule I selon l'invention peuvent être préparés suivant plusieurs voies de synthèse selon la définition des groupes variables.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle Het représente le cycle tétrahydrofuranne et Y le radical $-(CH_2)_p$, peuvent être préparés selon le schéma suivant :



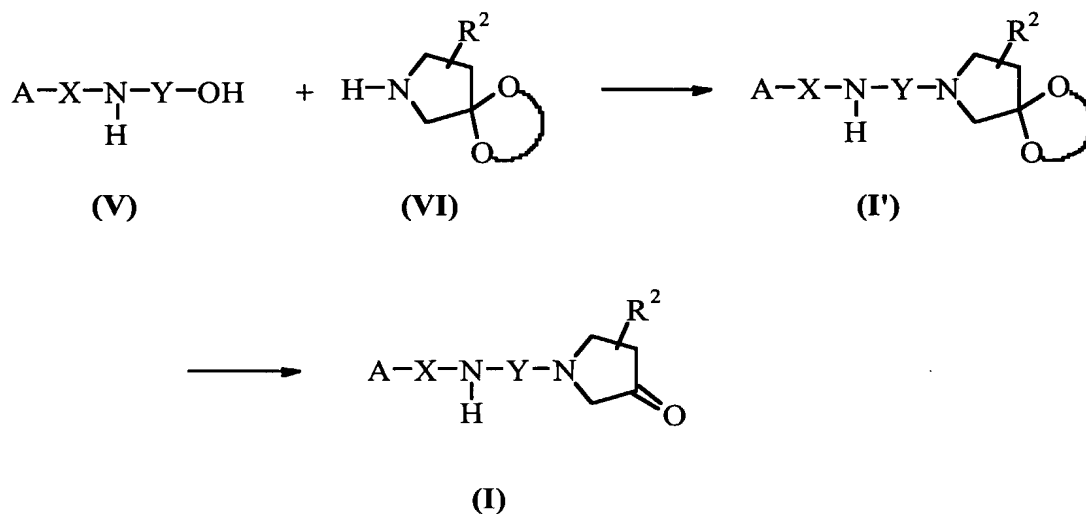
5

dans lesquels A, X, R^2 et R^3 sont tels que décrits ci-dessus,

par condensation des acides de formule générale (II) sur les amines de formule générale (III), dans les conditions classiques de la synthèse peptidique (M. Bodanszky et A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, 145 (Springer-Verlag, 1984)) dans le THF, le dichlorométhane ou le DMF en présence d'un réactif de couplage tels que le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (J. Med. Chem. (1992), 35 (23), 4464-4472) ou le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC ou WSCI) (John Jones, *The chemical synthesis of peptides*, 54 (Clarendon Press, Oxford, 1991)) pour conduire aux carboxamides intermédiaires de formule générale (IV). Le cycle lactonique des intermédiaires de formule générale (IV) est ensuite réduit à l'aide d'un agent réducteur tel que, par exemple, l'hydruide de Diisobutylaluminium (DIBAL), dans un solvant inerte tel que, par exemple, THF ou CH_2Cl_2 , à une température variant de 0 à $-78^\circ C$. Le dérivé lactol de formule générale (I') ainsi obtenu peut être acylé à l'aide, par exemple, d'un chlorure d'acide (R^3-Cl) ou d'un anhydride d'acide (anhydride acétique, chlorure de benzoyle, ...) en présence d'une base telle que, par exemple, la triéthylamine, dans un solvant inerte comme par exemple CH_2Cl_2 pour conduire au composé de formule générale (I).

20

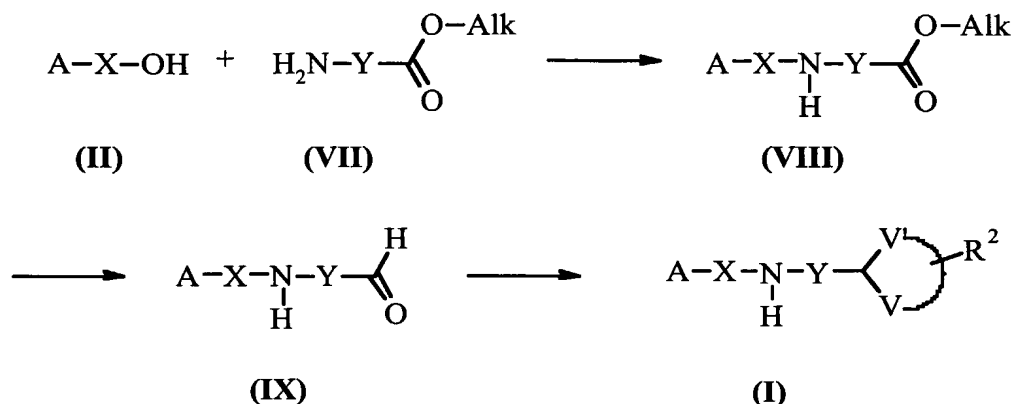
Les composés de formule (I) dans laquelle Het représente le radical pyrrolidinyle et Y représente $-C(R^{53}R^{54})-CO-$, R^{53} et R^{54} étant tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés selon le schéma suivant :



5 dans lesquels A, X et R^2 sont tels que décrits ci-dessus,

par condensation des acides de formule générale (V) sur les amines de formule générale (VI) (J. Med. Chem. (1992) 35 (8), 1392-1398) dans les conditions classiques de la synthèse peptidique, décrites précédemment, pour conduire aux composés de formule générale (I'). La déprotection éventuelle de la fonction cétonique est ensuite effectuée
 10 selon des méthodes décrites dans la littérature (T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)), pour conduire aux composés de formule générale (I).

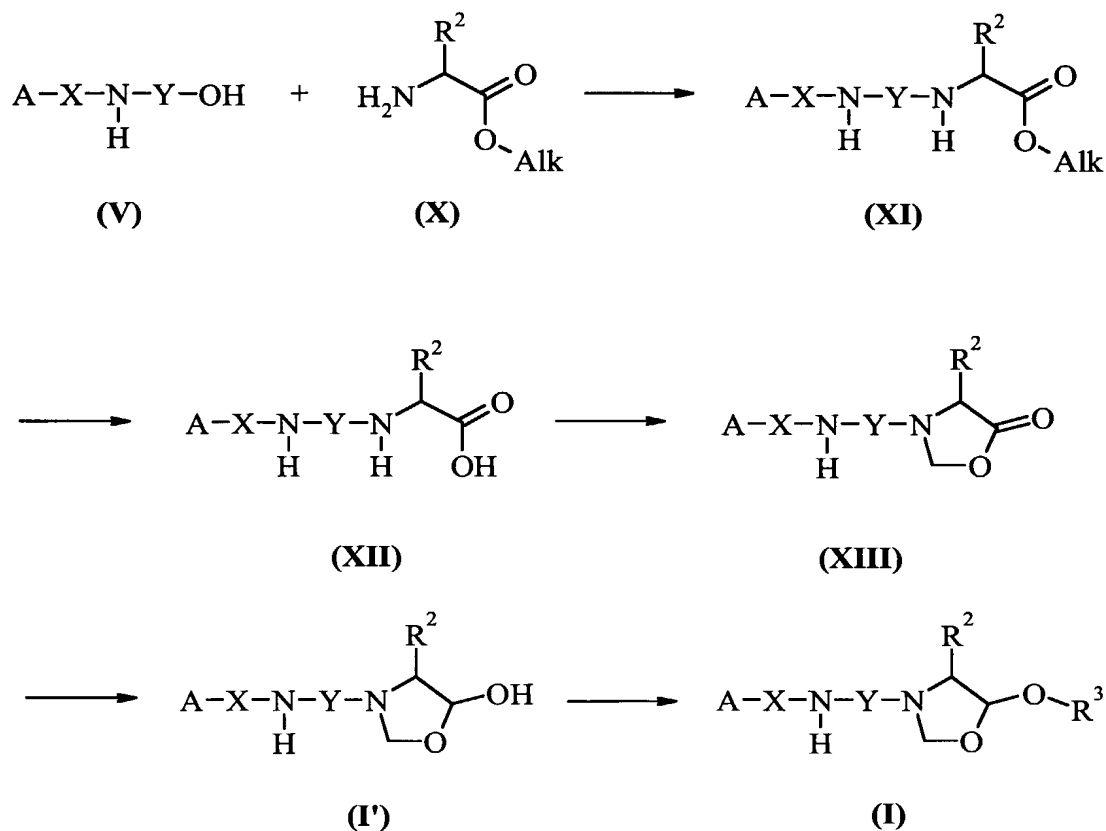
Les composés de formule (I) dans laquelle Het représente le cycle 1,3-dioxolanne, 1,3-dioxanne, 1,3-dithiane, 1,3-dithiolanne, 1,3-oxathiolanne, 1,3-oxazolidine,
 15 1,3-imidazolidine ou 1,3-thiazolidine, et Y représente $-C(R^{53}R^{54})-CO-$, R^{53} et R^{54} étant tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés selon le schéma suivant :



dans lequel A, X et R² sont tels que décrits ci-dessus et V et V' représentent indépendamment N, O ou S,

- 5 par condensation des acides de formule générale (II) précédemment décrits, sur les amino-esters commerciaux de formule générale (VII), dans les conditions classiques de la synthèse peptidique décrites précédemment, pour conduire aux intermédiaires de formule générale (VIII). La réduction de l'ester carboxylique à l'aide d'un agent réducteur tel que, par exemple, le DIBAL, dans un solvant inerte tel que, par exemple, THF ou CH₂Cl₂, à une température variant de 0 à -78° C, conduit aux aldéhydes de formule générale (IX).
- 10 La transformation de l'aldéhyde en hétérocycle, est effectuée selon des méthodes de la littérature (T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)).

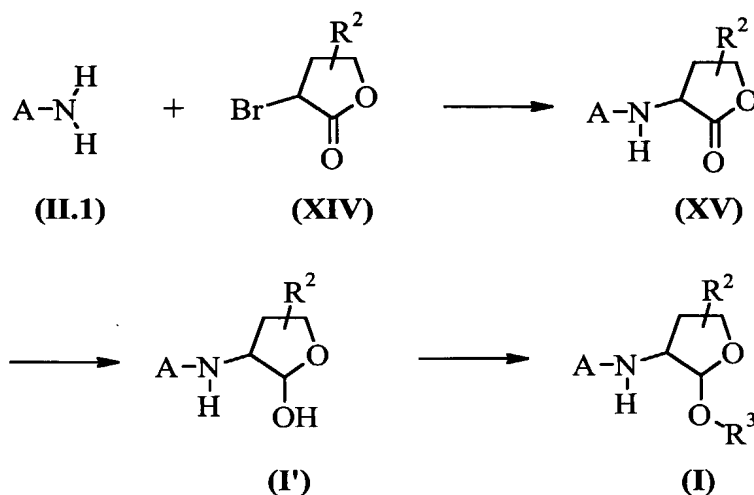
Les composés de formule (I) dans laquelle Het représente le cycle oxazolidine, peuvent être préparés selon le schéma suivant :



dans lequel A, X, Y, R² et R³ sont tels que décrits ci-dessus,

par condensation des acides de formule générale (V) précédemment décrits, avec les amino-esters commerciaux de formule générale (X) dans les conditions de la synthèse
 5 peptidique précédemment décrites. Les esters de formule générale (XI) intermédiairement obtenus sont ensuite saponifiés pour donner les acides carboxyliques de formule générale (XII), lesquels par chauffage en présence de paraformaldéhyde et d'un acide tel que, par exemple, l'APTS, en piégeant continuellement l'eau formée au cours de la réaction à l'aide d'un appareil de type Dean-Stark, conduisent aux oxazolidinones de formule générale
 10 (XIII). Celles-ci sont ensuite réduites à l'aide d'un agent réducteur tel que, par exemple, le DIBAL, dans un solvant inerte tel que, par exemple, THF ou CH₂Cl₂, à une température variant de 0 à -78° C pour conduire aux dérivés d'oxazolidine de formule générale (I'). Les composés de formule générale (I') ainsi obtenus peuvent être acylés à l'aide, par exemple, d'un chlorure d'acide (R³-Cl) ou d'un anhydride d'acide (anhydride acétique,
 15 chlorure de benzoyle, ...) en présence d'une base telle que, par exemple, la triéthylamine, dans un solvant inerte comme par exemple CH₂Cl₂ pour conduire aux composés de formule (I).

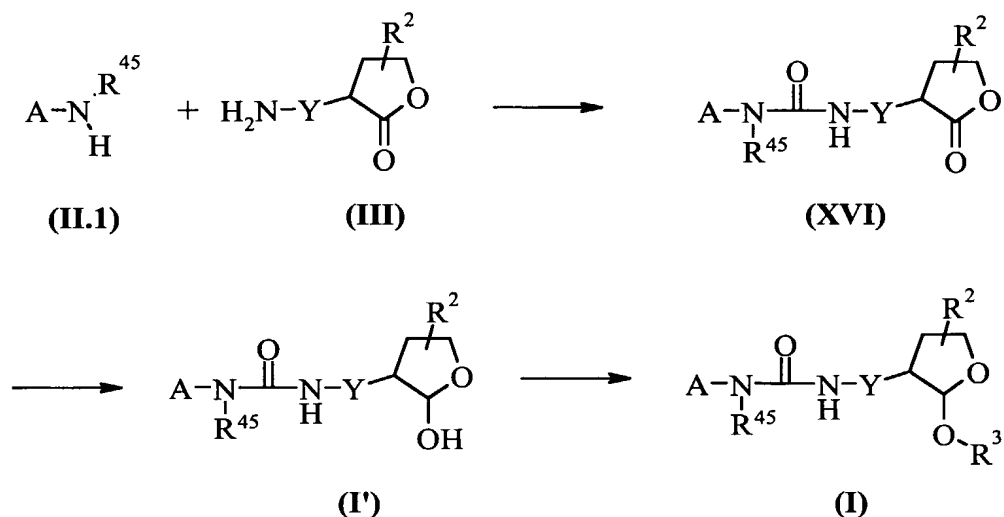
Les composés de formule générale (I) dans laquelle Het représente le cycle tétrahydrofuranne, X le radical $-(CH_2)_n-$ ($n = 0$) et Y le radical $-(CH_2)_p-$ ($p = 0$), peuvent également être préparés selon le schéma suivant :



5 dans lesquels A, R^2 et R^3 sont tels que décrits ci-dessus,

par substitution nucléophile de l'halogène des lactones de formule générale (XV) à l'aide des amines de formule générale (II.1), en chauffant le mélange réactionnel à une température variant de 50 à 110° C dans un solvant inerte tel que par exemple, l'acétonitrile ou le DMF, pendant une durée variant de 30 minutes à 5 heures, pour
 10 conduire aux intermédiaires de formule générale (XV). La réduction de la fonction lactone suivie de l'acylation du lactol de formule générale (I') sont effectuées dans les conditions précédemment décrites.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle Het représente le cycle tétrahydrofuranne, X le radical $-N(R^{45})-(CH_2)_n-CO-$ ($n = 0$) et Y le radical $-(CH_2)_p-$ ($p =$
 15 0) sont des urées qui peuvent être préparées selon le schéma synthétique suivant :



dans lesquels A, R² et R³ sont tels que décrits ci-dessus,

par condensation des amines de formule générale (II.1) avec les amines de formule générale (III) en présence de triphosgène et d'une base telle que, par exemple, la diisopropyléthylamine dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane selon un protocole expérimental décrit dans J. Org. Chem. (1994) 59 (7), 1937-1938. Le cycle lactonique des urées de formule générale (XVI) est ensuite réduit et modifié dans les conditions expérimentales précédemment décrites pour conduire aux composés de formule générale (I).

- 10 Les composés de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques : ils présentent une activité inhibitrice des calpaïnes et / ou une activité piègeuse des formes réactives de l'oxygène.

Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques. Ils peuvent produire des effets bénéfiques ou favorables dans le traitement de pathologies où ces enzymes et / ou ces espèces radicalaires sont impliquées.

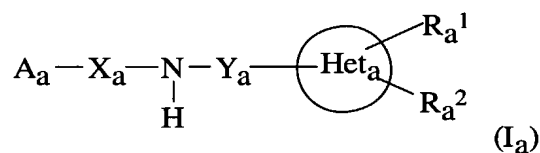
Ces propriétés rendent les produits de formule I aptes à une utilisation pharmaceutique. La présente demande a également pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule I telle que définie ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques ou les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule I, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

L'invention concerne ainsi des compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention ou un sel additif d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable. La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple, des poudres, des granules, des comprimés, des gélules ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau, additionnés à des huiles ou des graisses pharmaceutiquement acceptables. Les compositions liquides stériles peuvent être utilisées pour les injections intramusculaires, intrapéritonéales ou sous-cutanées et les compositions stériles peuvent également être administrées par intraveineuse.

Certains composés de la formule générale I précédemment décrite, sont couverts par la demande EP 641800. Les composés de cette demande présentent une activité inhibitrice de cathepsine L qui est différente de l'activité inhibitrice des calpaïnes et / ou de l'activité piégeuse des formes réactives de l'oxygène.

L'invention a donc également pour objet l'utilisation de composés de formule (I_a) telle que définie ci-dessus,



sous forme racémique, d'énantiomères, de diastéréoisomères ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle

R_a¹ représente un atome d'hydrogène, un radical -OR³, -SR³, oxo ou un acétal cyclique,

dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylcarbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou -NR⁴R⁵;

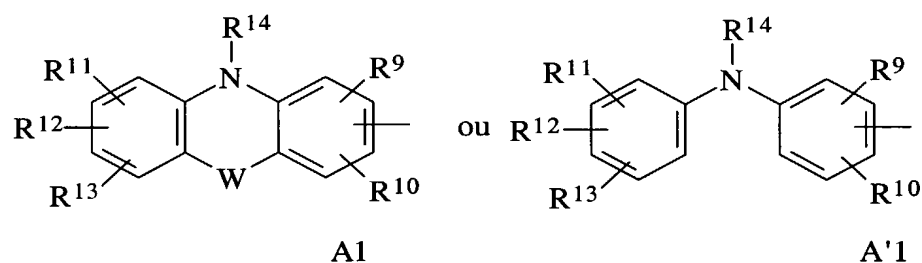
5 R⁴ et R⁵ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R⁴ et R⁵ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R_a² représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle ou aralkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : -OR⁶, -NR⁷R⁸, halogène, cyano, nitro ou alkyle,

10 dans lequel R⁶, R⁷ et R⁸ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle, aralkyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle ;

A_a représente

soit un radical A_1 ou A'_1



15 dans lequel R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou -NR¹⁵R¹⁶,

20 R¹⁵ et R¹⁶ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹⁷, ou bien R¹⁵ et R¹⁶ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R¹⁷ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR¹⁸R¹⁹,

R¹⁸ et R¹⁹ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R¹⁸ et R¹⁹ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{14} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{20}$,

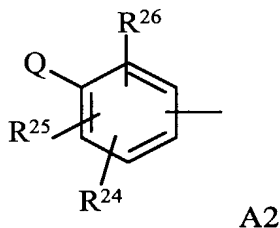
R^{20} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy, aryle, aralkyle, hétérocycloalkyle ou $-NR^{21}R^{22}$,

5 dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou $-NR^4R^5$;

10 R^{21} et R^{22} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{21} et R^{22} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

W représente une liaison, O ou S ou encore un radical $-NR^{23}$, dans lequel R^{23} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical A2



15 dans lequel

R^{24} , R^{25} et R^{26} représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR^{27} , un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou un radical $-NR^{28}R^{29}$,

R^{27} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

20 R^{28} et R^{29} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{30}$, ou bien R^{28} et R^{29} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{30} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $-NR^{31}R^{32}$,

25 R^{31} et R^{32} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{31} et R^{32} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

Q représente $-OR^{33}$, $-SR^{33}$, $-NR^{34}R^{35}$ ou un radical aryle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou $-NR^{15}R^{16}$,

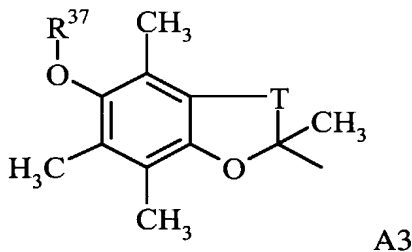
5 R^{33} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylcarbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou $-NR^{4}R^{5}$;

10 R^{34} et R^{35} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical $-CO-R^{36}$, ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{36} représentant un radical alkyle ;

soit un radical A3



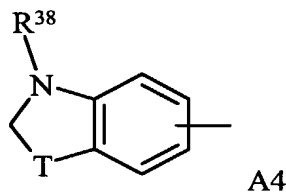
15

dans lequel R^{37} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylcarbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

20 dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou $-NR^{4}R^{5}$;

T représente un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;

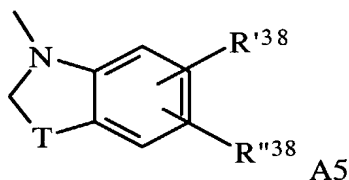
soit un radical A4



5 dans lequel R^{38} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, $-(CH_2)_q-NR^{39}R^{40}$ ou aralkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : OH, alkyle, halogène, nitro, alkoxy ou $-NR^{39}R^{40}$,

q étant un entier compris entre 2 et 6 ;

soit un radical A5



10 dans lequel R'^{38} et R''^{38} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, nitro, $-NR^{39}R^{40}$, un radical alkyle ou arylalkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : OH, les radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy ou $-NR^{39}R^{40}$,

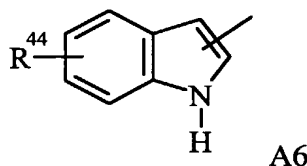
15 R^{39} , R^{40} , R^{39} et R^{40} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{41}$, ou bien R^{39} et R^{40} ou R^{39} et R^{40} forment ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{41} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $-NR^{42}R^{43}$,

R^{42} et R^{43} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{42} et R^{43} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

20 T représentant un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ,

soit enfin un radical A6



dans lequel R^{44} représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy ;

- 5 X_a représente $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-D-CO-$, $-CO-N(R^{45})-D-CO-$, $-CO-D-CO-$, $-CH=CH-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-O-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-NH-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-CO-N(R^{45})-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-S-(CH_2)_n-CO-$ ou $-Z-CO-$;

- 10 D représente un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi alkyle, alkoxy, OH, nitro, halogène, cyano, ou carboxyl éventuellement estérifié par un radical alkyle ;

Z représente un hétérocycle,

R^{45} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- 15 R^{46} et R^{47} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle ou aralkyle dont les groupements alkyle et aryle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, -SH, halogène, nitro, alkyle, alkoxy, alkylthio, aralkoxy, aryl-alkylthio, $-NR^{48}R^{49}$ et carboxyl éventuellement estérifié par un radical alkyle ;

- 20 R^{48} et R^{49} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{50}$, ou bien R^{48} et R^{49} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{50} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $-NR^{51}R^{52}$,

- 25 R^{51} et R^{52} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{51} et R^{52} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué ;

n étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Y_a représente $-(CH_2)_p-$, $-C(R^{53}R^{54})-(CH_2)_p-$, $-C(R^{53}R^{54})-CO-$;

R^{53} et R^{54} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, halogène, nitro, alkyle, alkoxy, $-NR^{55}R^{56}$,

R^{55} et R^{56} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{57}$, ou bien R^{55} et R^{56} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{57} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $-NR^{58}R^{59}$,

R^{58} et R^{59} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{58} et R^{59} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué ;

p étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Het_a représente un hétérocycle,

ainsi que des sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits composés de formule générale (I),

pour la préparation de médicaments pour le traitement de pathologies où les calpaïnes et / ou les formes réactives de l'oxygène sont impliquées.

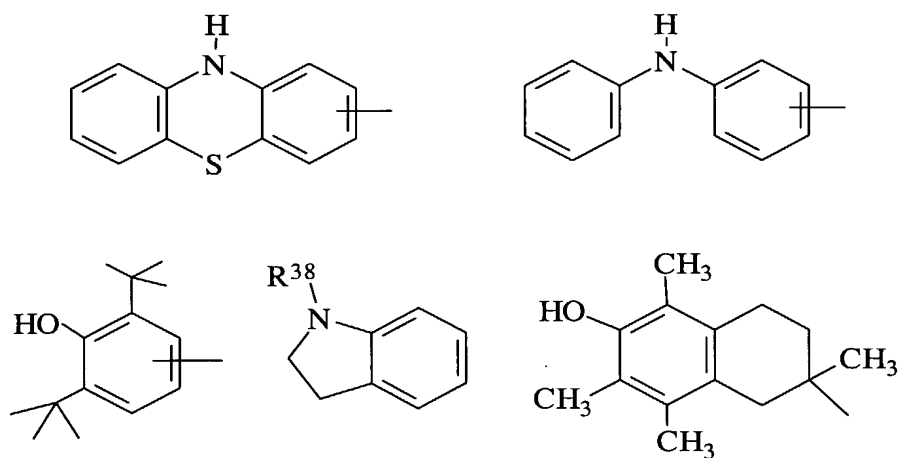
L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de composés de formule (I_a) telle que définie ci-dessus, pour la préparation de médicaments pour le traitement de pathologies où les formes réactives de l'oxygène sont impliquées. L'invention a plus particulièrement pour objet également l'utilisation de composés de formule (I_a) telle que définie ci-dessus, pour la préparation de médicaments pour le traitement de pathologies où les formes réactives de l'oxygène et les calpaïnes sont impliquées. L'invention concerne donc l'utilisation de composés de formule (I_a) telle que définie ci-dessus, pour la préparation de médicaments pour le traitement de pathologies comme les maladies inflammatoires et immunologiques, les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires, les troubles du système nerveux central ou périphérique, l'ostéoporose, les dystrophies musculaires, les maladies prolifératives, la cataracte, les transplantations d'organes, les maladies auto-immunes et virales, le cancer, et toutes les pathologies caractérisées par une production excessive des ROS et / ou une activation des calpaïnes.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de composés de formule (I_a) telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que Het représente un radical monocyclique contenant de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O et N. De manière préférentielle Het représente tétrahydrofuranne, dioxolane, pyrrolidine, 1,3-oxazolidine, et R¹ représente l'atome d'hydrogène, le radical -OR³ ou oxo.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de composés de formule (I_a) telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que X représente -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -O-(CH₂)_n-CO-, -CO-N(R⁴⁵)-D-CO-, -Z-CO-, -N(R⁴⁵)-CO-(CH₂)_n-CO-, -N(R⁴⁵)-CO-C(R⁴⁶R⁴⁷)-CO-, -N(R⁴⁵)-(CH₂)_n-CO-, -N(R⁴⁵)-CO-NH-C(R⁴⁶R⁴⁷)-CO- ou
 10 -CO-N(R⁴⁵)-C(R⁴⁶R⁴⁷)-CO et préférentiellement lorsque R⁴⁵ et R⁴⁷ représentent l'atome d'hydrogène, R⁴⁶ l'atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phényle, D le radical phénylène et Z le radical thiazole.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de composés de formule (I_a) telle que définie ci-dessus caractérisée en ce que R² représente un atome d'hydrogène ou
 15 un radical aralkyle, et de préférence le radical benzyle.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de composés de formule (I_a) telle que définie ci-dessus caractérisée en ce que A représente soit A1 avec W représentant l'atome de soufre ; soit A'1 ; soit A2 avec R²⁴, R²⁵ et R²⁶ qui représentent, indépendamment, un hydrogène ou un radical alkyle et Q qui représente -OR³³ ; soit A3
 20 avec T représentant le radical -(CH₂)₂- ; soit A4 avec T représentant le radical -(CH₂)-. De manière préférentielle A représente un radical choisi parmi



Plus particulièrement également, l'invention a pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus, de composés de formule (I_a) tels que décrits dans les exemples et préférentiellement les composés qui répondent à l'une des formules suivantes :

- (2R)-6-hydroxy-N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2,5,7,8-tétraméthyl-
 5 3,4-dihydro-2H-chromène-2-carboxamide ;
- N-1-(4-anilinophényl)-N-4-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl] succinamide ;
- Acétate de (3S)-3-{[4-(4-anilinoanilino)-4-oxobutanoyl]amino}tétrahydro-2-furanyl ;
- N-1-(4-anilinophényl)-N-4-[(1S)-1-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-méthylbutyl] succinamide ;
- N-1-(4-anilinophényl)-N-3-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-phénylmalonamide ;
- 10 3-(4-anilinoanilino)tétrahydro-2-furanol ;
- N-[(1S)-1-({[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)-3-méthylbutyl]-10H-phénothiazine-2-carboxamide ;
- Acétate de (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-amino]pentanoyl} amino)tétrahydro-2-furanyl ;
- 15 N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazole-4-carboxamide ;
- N-[4-({[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)phényl]-10H-phénothiazine-2-carboxamide ;
- N-[(1S)-1-({[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)-3-méthylbutyl]-
 20 10H-phénothiazine-1-carboxamide ;
- Pivalate de (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl} amino)tétrahydro-2-furanyl ;
- 3,3-diméthylbutanoate de (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl} amino)tétrahydro-2-furanyl ;
- 25 (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl} amino)tétrahydro-2-furanyl benzoate ;

(3S)-3-((2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl)amino) tétrahydro-2-furanyl phénylacetate ;

(3S)-3-((2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl)amino) tétrahydro-2-furanyl (2S)-2-(diméthylamino)-3-phénylpropanoate ;

- 5 4-morpholinecarboxylate de (3S)-3-((2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl)amino)tétrahydro-2-furanyl ;

N-[(1S)-3-méthyl-1-[(3-oxo-1-pyrrolidiny)carbonyl]butyl]-10H-phénothiazine-2-carboxamide ;

- 10 2-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphénoxy)-N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl] acétamide ;

N¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-phényl-N³-(1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)malonamide ;

N-(2-anilinophényl)-N'-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]urée ;

- 15 N¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-N²-(1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl) ethanediamide ;

(2R)-N-[(1S)-1-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-phényléthyl]-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2H-chromène-2-carboxamide ;

N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-5-indolinecarboxamide.

- 20 Les intermédiaires de synthèse non commerciaux de formule (II), (III) et (V) peuvent être préparés selon les différentes voies de synthèse ci-dessous :

1) Synthèse des intermédiaires (II) :

Les acides carboxyliques de formule générale (II), dans lesquels A, X, D, n, R⁴⁵, R⁴⁶ et R⁴⁷ sont tels que décrits ci-dessus, sont accessibles à partir des schémas synthétiques suivants :

- 25 1.1) A partir de A-NH(R⁴⁵) :

La préparation des acides carboxyliques de formule générale (II) peut être effectuée, dans ce cas, à partir de 3 dérivés acides-esters différents (II.2), (II.4) et (II.6) :

- La condensation des anilines de formule générale (II.1) avec les acide-esters (Alk = Alkyle) commerciaux de formule générale (II.2), schéma 1.1, est effectuée par condensation peptidique classique. Le carboxamide intermédiairement obtenu (II.3) est ensuite saponifié pour conduire aux acides carboxyliques de formule générale (II). La
- 5 synthèse des intermédiaires de formule générale (II.1) est décrite plus loin.

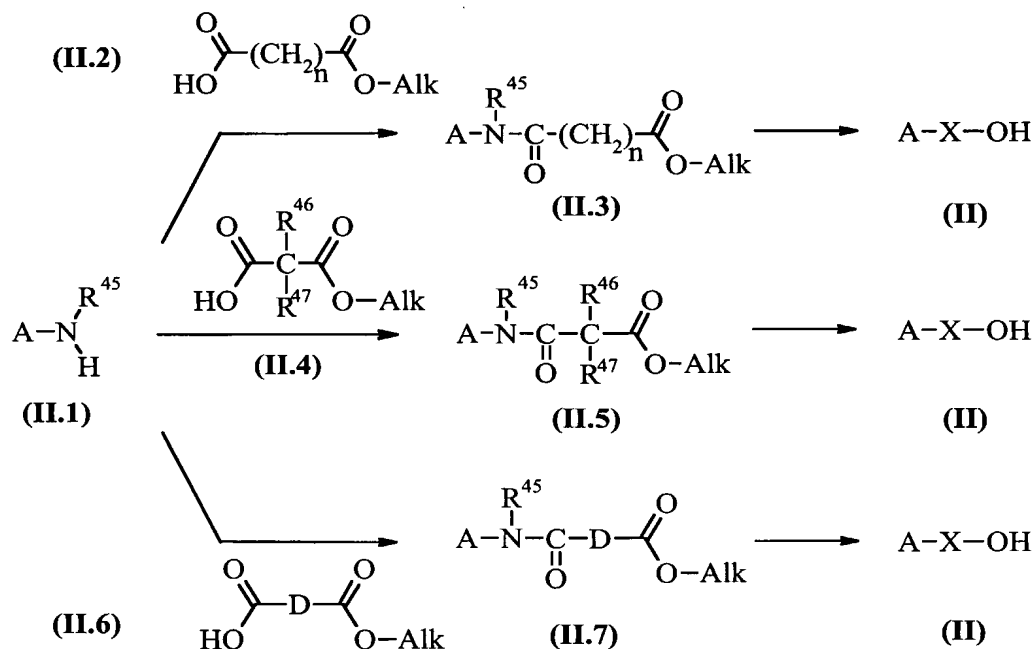


Schéma 1.1

- La synthèse des acides carboxyliques de formule générale (II) peut également être effectuée par condensation des anilines de formule générale (II.1) avec les dérivés
- 10 d'acide-esters de formule générale (II.4) dans les conditions précédemment décrites. Cette condensation est suivie d'une saponification classique pour conduire aux acides de formule générale (II). La synthèse des intermédiaires de formule générale (II.4) est décrite plus loin.

- La condensation des amines de formule générale (II.1) avec les acides aromatiques
- 15 commerciaux de formule générale (II.6), dans les conditions de synthèse peptidique déjà décrites, permet après saponification des intermédiaires de formule générale (II.7) d'obtenir également les acides carboxyliques de formule générale (II).

Alternativement les acides carboxyliques de formule générale (II), sont également accessibles par l'ouverture d'anhydrides cycliques tels que par exemple, l'anhydride

succinique, à l'aide des amines de formule générale (II.1) selon un protocole expérimental décrit dans la littérature (J. Amer. Chem. Soc. (1951) 73, 4007).

1.1.1) Préparation des intermédiaires (II.1) :

Les anilines de formule générale (II.1), non commerciales, dérivés d'indoline ou de 1,2,3,4-tétrahydroquinoline, schéma 1.1.1, dans lesquelles T et R³⁸ sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparées à partir des dérivés nitro correspondants de formule générale (II.1.1). La 6-nitro-1,2,3,4-tétrahydroquinoline est décrite dans Can. J. Chem. (1952), 30, 720-722. L'alkylation de l'amine est classiquement effectuée par une base forte telle que, par exemple, NaH, dans un solvant aprotique polaire tel que, par exemple, le DMF en présence d'un dérivé halogéné R³⁸-Hal, tels que par exemple, le chlorure de 3-diméthylaminopropane ou le bromure de benzyle. Le dérivé nitro de formule générale (II.1.2) intermédiaire obtenu est ensuite réduit, par exemple, par le Nickel de Raney en présence d'hydrate d'hydrazine pour conduire aux anilines de formule générale (II.1).

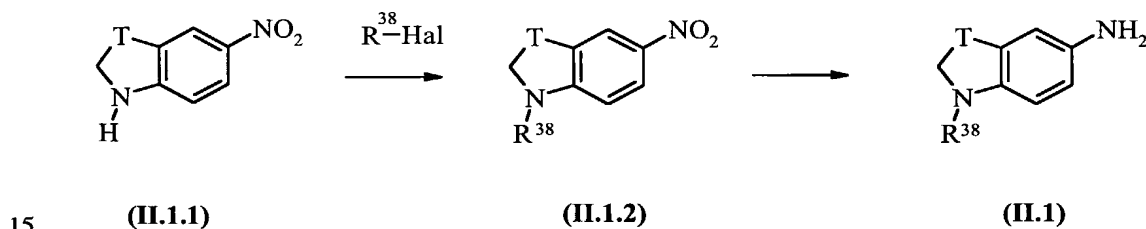


Schéma 1.1.1

Par ailleurs, certains dérivés des phénylènediamines de formule générale (II.1), non commerciaux, peuvent être préparés selon Farmaco (1951) 6, 713-717.

Dans le cas particulier où A est un dérivé phénolique (A=A₂), les anilines de formule générale (II.1) sont obtenues par hydrogénation, en présence de Pd/C, des dérivés nitrophénols précurseurs. Les dérivés nitrés des di-alkyl phénols sont accessibles selon les méthodes décrites dans J. Org. Chem. (1968) 33 (1), 223-226 ou J. Med. Chem. (1998), 41, 1846-1854.

Les intermédiaires de formule générale (II.1) dans lesquels A₁ est une diphenylamine, sont accessibles à partir des méthodes décrites dans la littérature (Synthesis (1990) 430 ; Indian J. Chem. (1981) 20B, 611-613 ; J. Med. Chem. (1975) 18 (4), 386-391) qui passent par la réduction d'un intermédiaire nitrodiphenylamine. La réduction de la

fonction nitro est effectuée classiquement par hydrogénation en présence d'une quantité catalytique de Pd/C pour accéder aux aminodiphénylaminés de formule générale (II.1).

Lorsque A est un dérivé carbazole (W représente alors une liaison directe), les méthodes de préparation des aminocarbazoles de formule générale (II.1) passent par la synthèse d'un intermédiaire nitrocarbazole. Ces méthodes sont décrites dans Pharmazie (1993) 48 (11), 817-820 ; Synth. Commun. (1994) 24(1), 1-10 ; J. Org. Chem. (1980) 45, 1493-1496 ; J. Org. Chem. (1964) 29 (8), 2474-2476 ; Org. Prep. Proced. Int. (1981) 13 (6), 419-421 ou J. Org. Chem. (1963) 28, 884. La réduction de la fonction nitro des intermédiaires nitrocarbazoles est, dans ce cas, effectuée de préférence à l'aide d'hydrate d'hydrazine en présence de Nickel de Raney.

Les intermédiaires de formule générale (II.1) dans lesquels A est un dérivé phénothiazine (W représente un atome de soufre), sont accessibles à partir de méthodes de la littérature qui passent par la synthèse d'un dérivé nitrophénothiazine. En particulier la 3-nitrophénothiazine est décrite dans J. Org. Chem. (1972) 37, 2691. La réduction de la fonction nitro pour accéder aux aminophénothiazines de formule générale (II.1) est effectuée classiquement par hydrogénation en présence d'une quantité catalytique de Pd/C dans un solvant tel que l'éthanol.

1.1.2) Préparation des intermédiaires (II.4) :

Les acide-esters de formule générale (II.4), schéma 1.1.2, peuvent être préparés à partir des diesters commerciaux de formule générale (II.4.1) selon une méthode décrite dans la littérature (Tetrahedron Asymmetry (1997) 8 (11), 1821-1823).

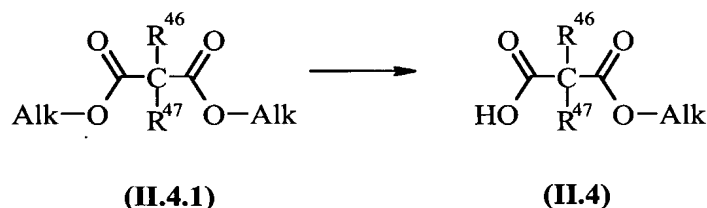
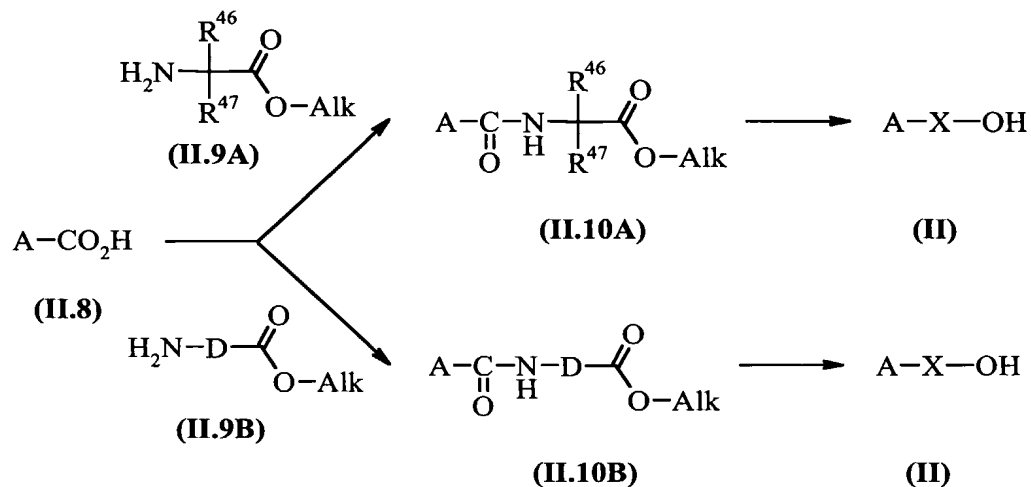


Schéma 1.1.2

1.2) A partir de A-CO₂H :

Les intermédiaires acides carboxyliques de formule générale (II) sont également accessibles à partir de la condensation des acides carboxyliques de formule générale (II.8) avec les amino-esters commerciaux de formule générale (II.9A) ou (II.9B), schéma 1.2,

au cours d'une étape de synthèse peptidique précédemment décrite. Les carboxamides intermédiairement obtenus (II.10A) et (II.10B) sont ensuite saponifiés pour conduire aux acides carboxyliques de formule générale (II).

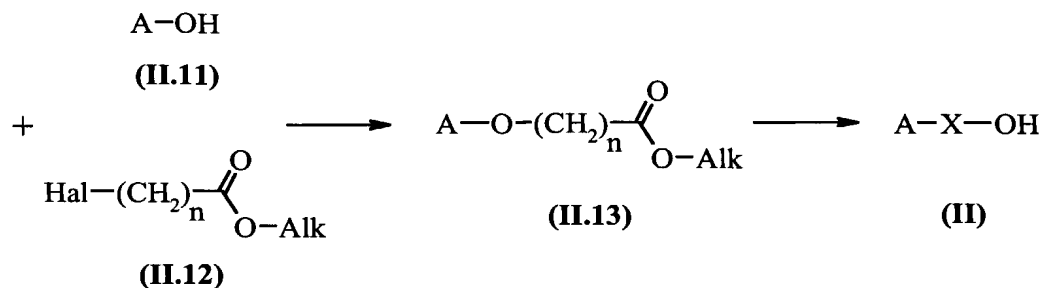


5 1.2.1) Préparation des intermédiaires (II.8) :

Les dérivés carboxyliques de formule générale (II.8), non accessibles commercialement, peuvent être préparés à partir de la littérature (p. ex. : J. Org. Chem. (1961) 26, 1221-1223 ; Acta Chem. Scandinavica (1973) 27, 888-890 ; Can. J. Chem. (1972) 50, 1276-1282 ; J. Med. Chem. (1992) 35(4), 716-724 ; J. Org. Chem. (1989) 54, 560-569 ;
 10 J. Med. Chem. (1998) 41(2), 148-156 ; Bull. Soc. Chim. Fr. (1960), 1049-1066).

1.3) A partir de A-OH ou A-SH :

Les acides de formule générale (II) (schéma 1.3) dans lesquels X représente $-O-(CH_2)_n-CO-$, sont préparés à partir des hydroquinones de formule générale (II.11) obtenues selon la littérature (J. Chem. Soc. Perkin 1 (1981) 303-306). La condensation sur des
 15 halogénoesters commerciaux de formule générale (II.12) est effectuée en présence d'une base telle que, par exemple K_2CO_3 , en chauffant dans un solvant polaire comme, par exemple, le THF pendant au moins 5 heures. Les esters de formule générale (II.13) intermédiairement obtenus sont ensuite déprotégés (en milieu acide dans le cas des esters de tert-butyle) pour conduire aux acides de formule générale (II).

Schéma 1.3

Les acides de formule générale (II) dans lesquels X représente -S-(CH₂)_n-CO-, sont préparés selon une méthode de la littérature (J. Med. Chem. (1997) 40 (12), 1906-1918).

- 5 1.4) A partir de A-CO₂H, lorsque Z représente un hétérocycle avec V = S ou O :

1.4.a) Dans les cas où Z représente un hétérocycle insaturé, les acides carboxyliques de formule générale (II), schéma 1.4a, peuvent être préparés à partir des acides carboxyliques de formule générale (II.8).

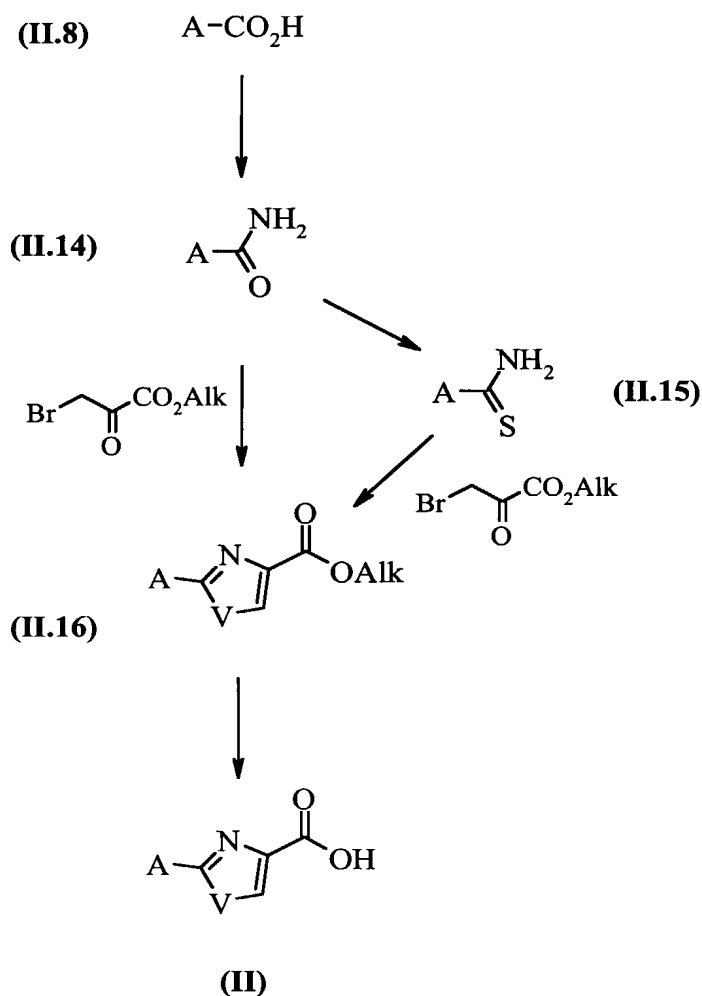
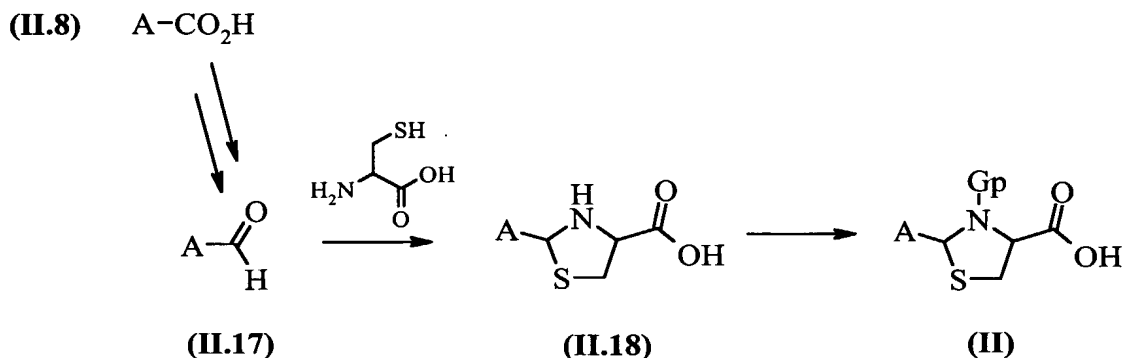


Schéma 1.4a

La formation du carboxamide I^{aire} de formule générale (II.14) est effectuée selon un protocole expérimental décrit dans la littérature (Synthesis (1989), 1, 37). Par chauffage, entre 50° C et le reflux du solvant, pendant un temps compris entre une et 15 heures, de l'intermédiaire (II.14) en présence d'un bromopyruvate d'alkyle, on obtient les oxazoles (V = O) de formule générale (II.16). Alternativement, les thiazoles (V = S) de formule générale (II.16), sont accessibles en deux étapes à partir des carboxamides de formule générale (II.14). Ceux-ci en présence du réactif de Lawesson dans un solvant tel que, par exemple, le 1,4-dioxanne, conduisent classiquement aux thiocarboxamides de formule générale (II.15). L'étape de cyclisation est ensuite effectuée en présence de bromopyruvate d'alkyle comme précédemment décrit. Les acides carboxyliques de formule générale (II) sont finalement obtenus par déprotection de la fonction acide dans des conditions classiques.

1.4.b) Dans les cas où Z représente un hétérocycle saturé, et en particulier une thiazolidine, les acides carboxyliques de formule générale (II), schéma 1.4b, sont également accessibles à partir des acides carboxyliques de formule générale (II.8).



5

Schéma 1.4b

La préparation des aldéhydes de formule générale (II.17) est classiquement effectuée après activation de la fonction acide des intermédiaires de formule générale (II.8) sous forme d'ester ou d'alkylhydroxamate, en présence de DIBAL ou de LiAlH₄, selon des protocoles expérimentaux de la littérature (p. ex. J. Med. Chem. (1990) 33, 11-13). La réaction de ces aldéhydes avec la cystéine en présence de sels d'acétate conduit directement aux thiazolidines de formule générale (II.18) selon un protocole expérimental décrit dans J. Org. Chem. (1957) 22, 943-946. L'amine du cycle thiazolidine est ensuite protégée sous forme de carbamate (p.ex. Boc) dans les conditions classiques de la littérature pour conduire aux acides carboxyliques de formule générale (II).

15 1.5) A partir de $A-N(R^{45})-CO-$:

Les acides carboxyliques de formule générale (II), dans lesquels $X = -N(R^{45})-(CH_2)_n-CO-$ avec $n = 0$, sont constitués d'une chaîne fonctionnalisée par une urée, schéma 1.5.

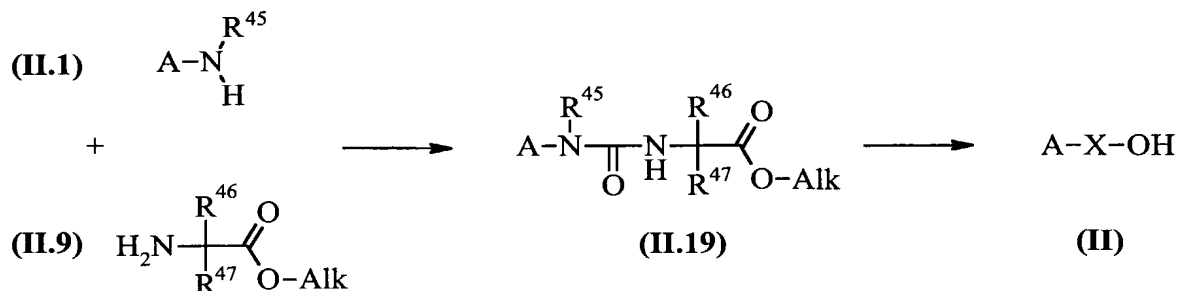
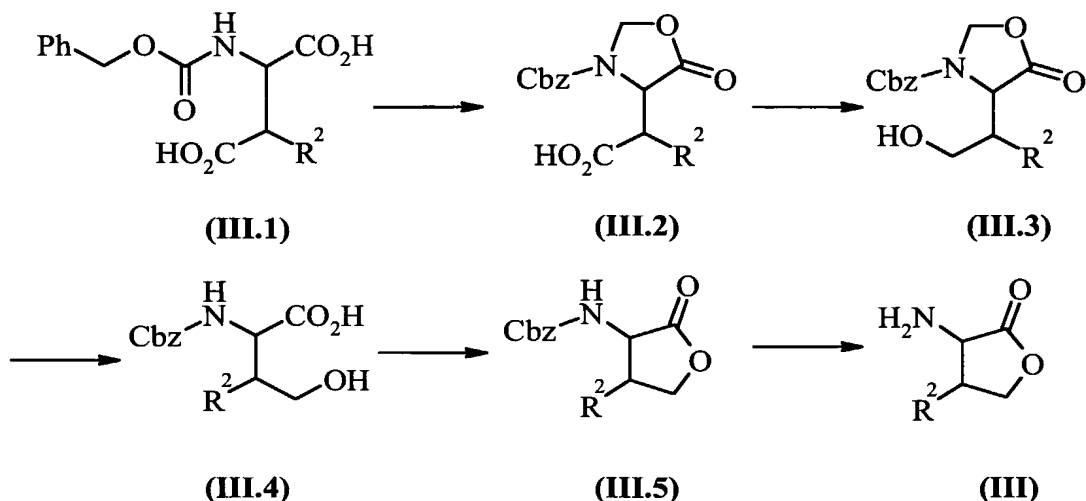


Schéma 1.5

La synthèse de ces urées se fait par condensation des amines de formule générale (II.1) avec les aminoesters de formule générale (II.9) en présence de triphosgène et d'une amine tertiaire selon un protocole expérimental décrit dans la littérature (J. Org. Chem. (1994), 59(7), 1937-1938) pour conduire aux intermédiaires de formule générale (II.19). L'acide carboxylique de formule générale (II) est ensuite classiquement obtenu par déprotection de l'ester intermédiaire.

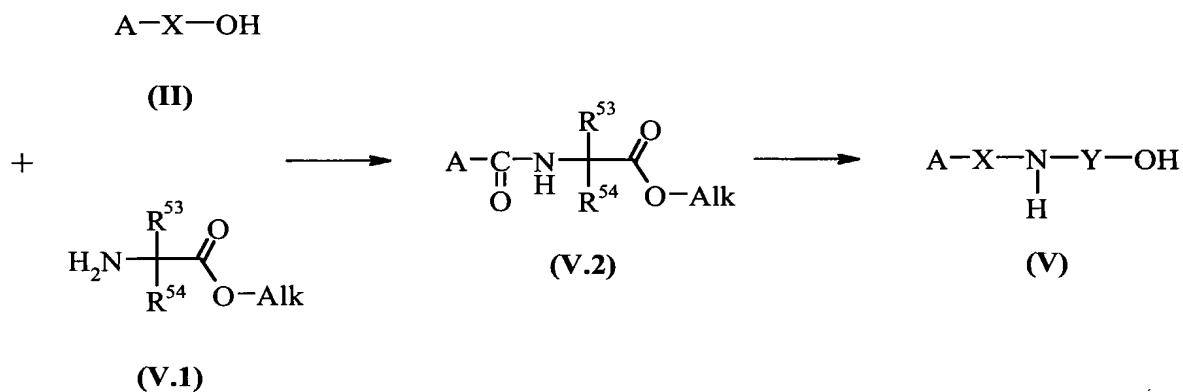
2) Synthèse des intermédiaires (III) :

La préparation des intermédiaires de formule générale (III), schéma 1.4, dans lesquels R^2 est tel que défini ci-dessus et $Y = -(CH_2)_p-$, avec $p = 0$, est effectuée à partir des dérivés de l'acide N-Cbz aspartique de formule générale (III.1) dont l'accès est décrit dans la littérature (J. Med. Chem. (1973) 16 (11), 1277-1280). Par chauffage de ces intermédiaires en présence de trioxanne et d'une quantité catalytique d'APTS au reflux d'un solvant tel que, par exemple, le toluène, (Synthesis (1989) 7, 542-544) on obtient les dérivés d'oxazolidinone de formule générale (III.2). La réduction de la fonction acide est alors effectuée à l'aide de B_2H_6 .THF dans le THF telle que décrite dans Chem. Pharm. Bull. (1995) 43 (10), 1683-1691 et conduit aux alcools de formule générale (III.3). Ceux-ci sont ensuite traités en milieu basique, et l'intermédiaire (III.4) ainsi généré est cyclisé à l'aide d'un agent de déshydratation classique tel que, par exemple, le Dicyclohexylcarbodiimide pour obtenir la lactone substituée de formule générale (III.5). L'intermédiaire de formule générale (III) est obtenu après coupure du carbamate de benzyle à l'aide de Pd/C sous atmosphère d'hydrogène.

Schéma 2

3) Synthèse des intermédiaires (V) :

Les intermédiaires de formule générale (V)(schéma 2.1), dans lesquels A, X, Y, R⁵³ et R⁵⁴ sont tels que décrits ci-dessus, sont préparés classiquement par condensation peptidique des acides de formule générale (II), précédemment décrits, avec les amino-esters commerciaux de formule générale (V.1). Les acides carboxyliques de formule générale (V) sont obtenus après saponification des esters intermédiaires de formule générale (V.2).

Schéma 3

L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux, et notamment à titre de produits industriels nouveaux destinés à la préparation de produits de formule I, les produits répondant à l'une des formule suivantes :

- N-1-(4-anilinophényl)-N-4-[(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]succinamide ;
- (2S)-2-{[4-(4-anilinoanilino)-4-oxobutanoyl]amino}-4-méthylpentanoate de méthyle ;
- N1-(4-anilinophényl)-N4-[(1S)-1-formyl-3-méthylbutyl]succinamide ;
- benzyl 3-(4-anilinoanilino)-3-oxo-2-phénylpropanoate ;
- 5 acide 3-(4-anilinoanilino)-3-oxo-2-phénylpropanoïque ;
- N-1-(4-anilinophényl)-N-3-[(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]-2-phénylmalonamide ;
- 3-(4-anilinoanilino)dihydro-2(3H)-furanone ;
- (2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoate de méthyle ;
- acide (2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoïque ;
- 10 N-[(1S)-3-méthyl-1-({[(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)butyl]-10H-phénothiazine-2-carboxamide ;
- 2-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazole-4-carboxylate d'éthyle ;
- acide 2-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazole-4-carboxylique ;
- N-[(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]-2-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazole-
- 15 4-carboxamide ;
- 4-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]benzoate de méthyle ;
- acide 4-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]benzoïque ;
- N-[4-({[(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)phényl]-10H-phénothiazine-
- 2-carboxamide ;
- 20 (2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-1-ylcarbonyl)amino]pentanoate de méthyle ;
- acide (2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-1-ylcarbonyl)amino]pentanoïque ;
- N-[(1S)-1-({[(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)-3-méthylbutyl]-10H-phénothiazine-1-carboxamide ;

- N*-[(1*S*)-1-(1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-ylcarbonyl)-3-méthylbutyl]-10*H*-phénothiazine-2-carboxamide ;
- 2-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphénoxy)-*N*-[(3*S*)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]acétamide
- 5 5-nitro-1-propylindoline ;
- 1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamine;
- 3-oxo-2-phényl-*N*-(1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-béta-alanine ;
- N*¹-[(3*S*)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]-2-phényl-*N*³-(1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)malonamide;
- 10 *N*-(2-anilinophényl)-*N'*-[(3*S*)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]urée ;
- oxo[(1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)amino]acétate d'éthyle ;
- acide oxo[(1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)amino]acétique ;
- (2*S*)-2-({[(2*R*)-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]carbonyl}amino)-3-phenylpropanoate de méthyle ;
- 15 (2*R*)-*N*-[(1*S*)-1-benzyl-2-oxoéthyl]-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2*H*-chromène-2-carboxamide ;
- 5-méthyl 1,5-indolinedicarboxylate de *tert*-butyle ;
- acide 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-indolinecarboxylique ;
- 5-({[(3*S*)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)-1-indolinecarboxylate de *tert*-butyle ;
- 20 5-({[(3*S*)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)-1-indolinecarboxylate de *tert*-butyle.

Partie expérimentale

- Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent
- 25 en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

Exemple 1 : (2*R*)-6-hydroxy-*N*-[(3*S*)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-
2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2*H*-chromène-2-carboxamide :

1.1) (2*R*)-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-*N*-[(3*S*)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]-
3,4-dihydro-2*H*-chromène-2-carboxamide :

- 5 Une solution de 1,82 g (7,27 mmoles) de (*R*)-Trolox et de 1,18 g (7,27 mmoles) de 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) dans 15 ml de THF anhydre est agitée 1 heure à 23° C, avant l'addition d'une solution de 1 g (7,27 mmoles) du chlorhydrate de (*S*)-2-amino-4-butyrolactone et de 1.27 ml (7,27 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIEA) dans 15 ml de DMF anhydre. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 23° C et
10 finalement concentré à sec sous vide. Le résidu est dissous dans 100 ml d'AcOEt et la solution organique est lavée successivement par 50 ml d'HCl 1N aqueux, 50 ml d'H₂O, 50 ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, 50 ml d'H₂O et finalement 50 ml de saumure. Après séchage sur MgSO₄, la solution organique est filtrée et concentrée à sec sous vide. Le résidu est repris par 50 ml d'Et₂O, agité et filtré. Après rinçage par 2 x 25 ml
15 d'Et₂O, la poudre blanche obtenue est séchée sous vide. Point de fusion : 195-196° C.

1.2) (2*R*)-6-hydroxy-*N*-[(3*S*)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2,5,7,8-tétraméthyl-
3,4-dihydro-2*H*-chromène-2-carboxamide :

- Dans un tricol, sous atmosphère d'Argon, on dissout 1,53 g (4,59 mmoles) de l'intermédiaire 1.1 dans 75 ml de THF anhydre. L'ensemble est refroidi à -78° C, avant
20 l'introduction, goutte-à-goutte, au moyen d'une ampoule à addition, de 18,4 ml (18,4 mmoles) d'une solution 1M de DIBAL dans CH₂Cl₂. Après 3 heures d'agitation à -78° C, la réaction est stoppée par l'introduction lente de 10 ml de MeOH. Une fois revenu à 20° C, le mélange réactionnel est versé dans 150 ml d'une solution de sel de Rochelle sous agitation vigoureuse. L'agitation est maintenue jusqu'à apparition de deux
25 phases. L'ensemble est décanté et la phase aqueuse est réextraite par 2 fois 50 ml de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont rassemblées et lavées successivement par 50 ml d'H₂O et 50 ml de saumure. Après séchage sur MgSO₄ et filtration, le solvant est évaporé sous vide et le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 2/8). On obtient une poudre blanche. Point de fusion 67-70° C.

- 30 Les exemples 2 à 11 illustrent des composés susceptibles d'être préparés selon les schémas de synthèse précédemment décrits.

Exemple 2 : 2-[(3,5-di(*tert*-butyl)-4-hydroxyphényl)sulfanyl]-*N*-(2-hydroxytétrahydro-3-furanyl)acétamide

Exemple 3 : N-1-(2-hydroxytétrahydro-3-furanyl)-N-4-(1-méthyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)succinamide

Exemple 4 : N-1-(4-anilinophényl)-N-3-(2-hydroxytétrahydro-3-furanyl)-2-isopropylmalonamide

5 Exemple 5 : N-1-(4-anilinophényl)-N-3-(2-hydroxytétrahydro-3-furanyl)isophthalamide

Exemple 6 : N-1-(4-anilinophényl)-N-4-(2-hydroxytétrahydro-3-furanyl)terephthalamide

Exemple 7 : N-1-(4-anilinophényl)-N-2-(2-hydroxytétrahydro-3-furanyl)phthalamide

10 Exemple 8 : N-{ 1-[(4-benzyl-5-hydroxy-1,3-oxazolidin-3-yl)carbonyl]-2-méthylpropyl}-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-chromanecarboxamide

Exemple 9 : N-(4-anilinophényl)-N'-{ 1-[(4-benzyl-5-hydroxy-1,3-oxazolidin-3-yl)carbonyl]-2-méthylpropyl}urée

15 Exemple 10 : N-{ 1-[(4-benzyl-5-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)carbonyl]-2-méthylpropyl}-2-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphénoxy]acétamide

Exemple 11 : 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-N-{ 2-méthyl-1-[(3-oxo-1-pyrrolidinyl)carbonyl]propyl}-2-chromanecarboxamide

Exemple 12 : N-1-(4-anilinophényl)-N-4-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]succinamide :

20 12.1) Acide 4-(4-anilinoanilino)-4-oxobutanoïque :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit dans J. Amer. Chem. Soc. (1951) 73, 4007, à partir de la N¹-phényl-1,4-benzènediamine et de l'anhydride succinique pour conduire à une poudre gris-bleu pâle. Point de fusion : 175-176° C.

12.2) N-1-(4-anilinophényl)-N-4-[(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl] succinamide :

25 L'acide 4-(4-anilinoanilino)-4-oxobutanoïque (1,14 g, 4 mmoles) est condensé sur le chlorhydrate de la (S)-2-amino-4-butyrolactone (0,5 g, 3,6 mmoles) en présence de 0,54 g (4 mmoles) de HOBT, de 1,53 g (8 mmoles) de EDC et de 1,66 ml (11,9 mmoles) de triéthylamine dans 25 ml de DMF sec. Le mélange est agité pendant 15 heures avant

concentration à sec sous vide. Le résidu d'évaporation est partitionné entre 100 ml d'AcOEt et 100 ml d'une solution aqueuse 1M d'HCl. Un précipité apparaît, il est filtré sur fritté et rincé successivement par H₂O, AcOEt, Et₂O et CH₂Cl₂. On obtient 1,12 g d'une poudre gris clair. Point de fusion : 202-203° C.

5 12.3) N-1-(4-anilinophényl)-N-4-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]succinamide :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 1.2. Poudre blanche. Point de fusion : 178-179° C.

Exemple 13 : Acétate de (3S)-3-{[4-(4-anilinoanilino)-4-oxobutanoyl]amino}tétrahydro-2-furanyl :

- 10 L'intermédiaire 12.3 (0,15 g, 0,4 mmole) est dissous dans 4 ml d'anhydride acétique en présence de 10 mg (0,08 mmole) de *N,N*-diméthyl-4-pyridinamine. Le mélange réactionnel est agité 3 heures à 20° C. L'ensemble est finalement versé dans 25 ml d'eau glacée et extrait à l'aide de 2 fois 25 ml d'AcOEt. La solution organique est lavée
- 15 solution saturée de NaHCO₃ et finalement 20 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation du solvant, le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : AcOEt). Poudre blanche. Point de fusion : 191-192° C.

Exemple 14 : N-1-(4-anilinophényl)-N-4-[(1S)-1-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-méthylbutyl]succinamide :

- 20 14.1) (2S)-2-{[4-(4-anilinoanilino)-4-oxobutanoyl]amino}-4-méthylpentanoate de méthyle :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 12.2, l'ester méthylique de la L-Leucine remplaçant la (S)-2-amino-4-butyrolactone. Poudre grise. Point de fusion : 134-135° C.

- 25 14.2) *N*¹-(4-anilinophényl)-*N*⁴-[(1S)-1-formyl-3-méthylbutyl]succinamide :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 1.2 à partir de l'intermédiaire 14.1. Poudre blanche. Point de fusion : 128-129° C.

14.3) N-1-(4-anilinophényl)-N-4-[(1S)-1-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-méthylbutyl] succinamide :

Un mélange de 0,38 g (1 mmole) de l'intermédiaire 14.2, de 0,06 ml (1,1 mmole) d'éthylène glycol et de 20 mg d'acide para-toluènesulfonique dans 30 ml de toluène est
5 chauffé à reflux pendant 3 heures. Après retour à 20° C, l'ensemble est dilué par 20 ml d'AcOEt et cette solution organique est lavée par H₂O suivi de saumure. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration à sec sous vide, le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 1/9). Poudre crème. Point de fusion : 156-157° C.

10 Exemple 15 : N-1-(4-anilinophényl)-N-3-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-phénylmalonamide :

15.1) Benzyl 3-(4-anilinoanilino)-3-oxo-2-phénylpropanoate :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 12.2, à partir de la N¹-phényl-1,4-benzènediamine et de l'acide 3-(benzyloxy)-3-oxo-2-
15 phénylpropanoïque.

15.2) Acide 3-(4-anilinoanilino)-3-oxo-2-phénylpropanoïque :

L'intermédiaire 15.1 (1,4 g, 3,2 mmoles), dissous dans 30 ml d'un mélange 2/1 CH₂Cl₂/EtOH, est placé pendant 1 heure sous atmosphère d'hydrogène (1,5 bar) en présence de 100 mg de Pd/C à 10 %. Après élimination du Pd/C par filtration, le filtrat est
20 concentré sous vide et purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 1/1 jusqu'à 0/1). Huile partiellement cristallisée.

15.3) N-1-(4-anilinophényl)-N-3-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-phénylmalonamide :

La préparation de ce composé est effectuée en deux étapes, à partir de l'intermédiaire
25 15.2, selon les protocoles expérimentaux décrits pour la synthèse successive des intermédiaires 12.2 et 12.3. Poudre beige clair. Point de fusion : 86-86,5° C.

Exemple 16 : 3-(4-anilinoanilino)tétrahydro-2-furanol :

16.1) 3-(4-anilinoanilino)dihydro-2(3*H*)-furanone :

Un mélange de 1,84 g (10 mmoles) de *N*¹-phényl-1,4-benzènediamine et de 0,41 ml (5 mmoles) de α -bromo- γ -butyrolactone dans 20 ml d'acétonitrile est chauffé à reflux pendant 5 heures. A près retour à 20° C, le précipité apparu au cours de la réaction (bromhydrate de *N*¹-phényl-1,4-benzènediamine) est filtré et rincé par 20 ml d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous vide et le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 1/1 jusqu'à 4/6). Poudre beige. Point de fusion : 142,5-143° C.

16.2) 3-(4-anilinoanilino)tétrahydro-2-furanol :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.2, à partir de l'intermédiaire 16.1. Poudre blanc cassé. Point de fusion : 139-139,4° C.

Exemple 17 : N-[(1*S*)-1-({[(3*S*)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)-3-méthylbutyl]-10*H*-phénothiazine-2-carboxamide :

17.1) (2*S*)-4-méthyl-2-[(10*H*-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoate de méthyle :

A une solution de 1,82 g (10 mmoles) du chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-Leucine, 2,43 g (10 mmoles) de l'acide 10*H*-phénothiazine-2-carboxylique (J. Med. Chem.(1998) 41 (2), 148-156), 1,48 g (11 mmoles) de HOBT et 4,21 g (22 mmoles) de EDC dans 30 ml de DMF anhydre, on ajoute 4,6 ml (33 mmoles) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures. Après évaporation du solvant sous vide, le résidu est partitionné entre 100 ml d'AcOEt et 50 ml d'une solution 1M d'HCl. La phase organique est décantée et lavée successivement par 50 ml H₂O, 50 ml d'une solution saturée de NaHCO₃ et 50 ml de saumure. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous vide. Le résidu d'évaporation est repris par Et₂O et filtré. Poudre jaune (71 %). Point de fusion : 160,5-161° C.

17.2) Acide (2*S*)-4-méthyl-2-[(10*H*-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoïque :

A une solution de 1,85 g (5 mmoles) de l'intermédiaire 17.1 dans 20 ml de THF, on ajoute en une fois une solution de 0,44 g (11 mmoles) de LiOH, H₂O dans 20 ml d'H₂O. Le mélange réactionnel est agité 1 h 30 à 20° C. L'ensemble est refroidi à l'aide d'un bain

de glace avant l'addition d'une solution aqueuse concentrée d'HCl jusqu'à pH acide. Après dilution par 100 ml d'AcOEt et agitation, la phase organique est décantée. Celle-ci est ensuite lavée par 20 ml d'une solution aqueuse 1M d'HCl suivi de 20 ml de saumure. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous vide. Poudre jaune-vert. Le produit est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

17.3) *N*-[(1*S*)-3-méthyl-1-({[(3*S*)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)butyl]-10*H*-phénothiazine-2-carboxamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 12.2, l'intermédiaire 17.2 remplaçant l'intermédiaire 12.1. Poudre jaune. Point de fusion : 151-152° C.

17.4) *N*-[(1*S*)-1-({[(3*S*)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)-3-méthylbutyl] - 10*H*-phénothiazine-2-carboxamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.2, l'intermédiaire 17.3 remplaçant l'intermédiaire 1.1. Poudre jaune. Point de fusion : 100-101° C

Exemple 18 : Acétate de (3*S*)-3-({(2*S*)-4-méthyl-2-[(10*H*-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 13, à partir de l'intermédiaire 17.4. Les deux diastéréoisomères 18.1 et 18.2 sont séparés par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 1/1).

18.1) Acétate de (2*R*,3*S*)-3-({(2*S*)-4-méthyl-2-[(10*H*-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl :

Poudre jaune pâle. Point de fusion : 199-201° C.

18.2) Acétate de (2*S*,3*S*)-3-({(2*S*)-4-méthyl-2-[(10*H*-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl :

Poudre jaune pâle. Point de fusion : 205-208° C.

Exemple 19 : N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazole-4-carboxamide :

19.1) 10H-phénothiazine-2-carbothioamide :

Un mélange réactionnel composé de 3,4 g (14 mmoles) de 10H-phénothiazine-2-carboxamide (J. Org. Chem. (1961) 26, 1138-1143) et de 3,4 g (8,4 mmoles) de réactif de Lawesson en solution dans 40 ml de 1,4-dioxanne additionné de 20 ml de pyridine est chauffé à 110° C pendant 1 h 30. La solution brune est ensuite concentrée sous vide et le résidu est dilué dans 200 ml d'AcOEt et 100 ml d'H₂O. Après agitation et décantation, la phase organique est lavée successivement par 100 ml d'une solution aqueuse 1N d'HCl et 100 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation du solvant sous vide on obtient une poudre orange. Cette poudre est lavée par Et₂O, le filtrat est éliminé, et extraite par de l'acétone. Le filtrat acétonique est alors concentré sous vide et le résidu d'évaporation est alors purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 1/1 jusqu'à 4/6). Poudre orange. Point de fusion : 208-209° C.

19.2) 2-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazole-4-carboxylate d'éthyle :

A une suspension de 1,43 g (5,53 mmoles) de l'intermédiaire 19.1 dans 70 ml d'EtOH absolu, on ajoute 2,09 ml (16,5 mmoles) de bromopyruvate d'éthyle. Le mélange réactionnel est alors chauffé pendant 1 h 30 à reflux. Après concentration à sec sous vide, le résidu noir obtenu est lavé par Et₂O avant d'être déposé au sommet d'une colonne de chromatographie (élution : Heptane/AcOEt/THF : 6/4/0 jusqu'à THF pur). Poudre jaune (83 %).

19.3) Acide 2-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazole-4-carboxylique :

Une solution de l'intermédiaire 19.2 (1,62 g, 4,57 mmoles) dans 50 ml de THF est refroidie à 0° C avant l'addition en une portion d'une solution de 300 mg (7,3 mmoles) de NaOH dans 30 ml H₂O. L'agitation est poursuivie 15 heures à 20° C avant d'acidifier le mélange réactionnel, à 0° C, par une solution aqueuse d'HCl concentrée. Le produit est alors extrait à l'aide de 100 ml d'AcOEt et la solution organique est lavée par 25 ml d'H₂O suivi de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et concentration sous vide, le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH : 8/2 jusqu'à 1/1). Poudre jaune.

19.4) *N*-[(3*S*)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]-2-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazole-4-carboxamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 12.2, l'intermédiaire 19.3 remplaçant l'intermédiaire 12.1. Poudre jaune. Point de fusion : 277-
5 277,5° C.

19.5) *N*-[(3*S*)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazole-4-carboxamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.2, l'intermédiaire 19.4 remplaçant l'intermédiaire 1.1. Poudre jaune. Point de fusion : 189-
10 190° C.

Exemple 20 : *N*-[4-([(3*S*)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino)carbonyl]phényl]-10*H*-phénothiazine-2-carboxamide :

20.1) Acide 4-[(10*H*-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]benzoïque :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les synthèses des
15 intermédiaires 17.1 et 17.2, l'acide 4-aminobenzoate de méthyle remplaçant l'ester méthylique de la L-Leucine.

20.2) *N*-[4-([(3*S*)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]amino)carbonyl]phényl]-10*H*-phénothiazine-2-carboxamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de
20 l'intermédiaire 12.2, l'intermédiaire 20.1 remplaçant l'acide 4-(4-anilinoanilino)-4-oxobutanoïque. Poudre jaune-vert. Point de fusion : 284-285° C.

20.3) *N*-[4-([(3*S*)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino)carbonyl]phényl]-10*H*-phénothiazine-2-carboxamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.2,
25 l'intermédiaire 20.2 remplaçant l'intermédiaire 1.1. Poudre jaune foncée. Point de fusion : 234-235° C.

Exemple 21 : N-[(1S)-1-({[(3S)-2-hydroxytetrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)-3-methylbutyl]-10H-phénothiazine-1-carboxamide :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour le composé 17, l'acide 10H-phénothiazine-1-carboxylique remplaçant l'acide 10H-phénothiazine-2-carboxylique. Poudre jaune. Point de fusion : 99-101° C.

Exemple 22 : Pivalate de (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl :

On additionne goutte-à goutte 0,14 ml de chlorure de 2,2-diméthylpropanoyle à une solution de 0,45 g (1,02 mmole) de l'intermédiaire 17.4 et de 0,28 ml (2,04 mmoles) de Et₃N dans 20 ml de CH₂Cl₂ refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite agité 24 heures à 22°C. Après dilution par 50 ml de CH₂Cl₂, la solution organique est lavée par 20 ml d'eau suivi de 20 ml de saumure, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée à sec sous vide. Le produit est finalement purifié par chromatographie sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 1/1). Solide jaune pâle. Point de fusion : 107-109°C.

Exemple 23 : 3,3-diméthylbutanoate de (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 22, à partir de l'intermédiaire 17.4 et du chlorure de 3,3-diméthylbutanoyle. Solide jaune. Point de fusion : 111-113°C.

Exemple 24 : (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl benzoate :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 22, à partir de l'intermédiaire 17.4 et du chlorure de benzoyle. Solide jaune pâle. Point de fusion : 193-195°C.

Exemple 25 : (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl phénylacetate :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 22, à partir de l'intermédiaire 17.4 et du chlorure de phénylacétyle. Solide jaune. LC-MS : MH⁺ = 560,2.

Exemple 26 : (3*S*)-3-((2*S*)-4-méthyl-2-[(10*H*-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl)amino)tétrahydro-2-furanyl (2*S*)-2-(diméthylamino)-3-phénylpropanoate :

A une solution de 0,5 g (1,13 mmole) de l'intermédiaire 17.4 dans 2 ml de CH₂Cl₂, on ajoute 0,22 g (1,13 mmole) de l'acide (2*S*)-2-(diméthylamino)-3-phénylpropanoïque et
5 0,23 g (1,13 mmole) de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide. Après 72 h d'agitation à 22°C, le précipité est filtré et lavé par 10 ml de CH₂Cl₂. Le filtrat est ensuite lavé par une solution saturée de NaHCO₃ (10 ml) suivi de 10 ml d'eau et 10 ml de saumure. La solution organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée à sec. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : AcOEt). Solide jaune. LC-
10 MS : MH⁺ = 617,2.

Exemple 27 : 4-morpholinecarboxylate de (3*S*)-3-((2*S*)-4-méthyl-2-[(10*H*-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl)amino)tétrahydro-2-furanyl:

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 22, à partir de l'intermédiaire 17.4 et de chloroformiate de morpholine. Solide jaune. Point
15 de fusion : 165-167°C.

Exemple 28 : N-{(1*S*)-3-méthyl-1-[(3-oxo-1-pyrrolidinyl)carbonyl]butyl}-10*H*-phénothiazine-2-carboxamide :

28.1) *N*-[(1*S*)-1-(1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-ylcarbonyl)-3-méthylbutyl]-10*H*-phénothiazine-2-carboxamide :

A une solution de 0,62 g (1,76 mmole) de l'intermédiaire 17.2 dans 30 ml de CH₂Cl₂, on ajoute successivement 0,23 g (1,76 mmole) de 1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonane (J. Med. Chem. (1992) 35 (8), 1392-1398), 0,26 g (1,93 mmole) de HOBt, 0,74 g (3,86 mmoles) de EDC et finalement 0,54 ml (3,86 mmoles) de Et₃N. Le mélange réactionnel est agité 15 heures à 22°C. Après dilution par 20 ml d'eau et agitation, la phase
25 organique est décantée et lavée successivement par 20 ml d'eau et 20 ml de saumure. La solution organique est finalement séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée à sec. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 1/1). Solide jaune. Point de fusion : 75-77°C.

28.2) *N*-{(1*S*)-3-méthyl-1-[(3-oxo-1-pyrrolidinyl)carbonyl]butyl}-10*H*-phénothiazine-2-carboxamide :
30

Une solution de 0,28 g (0,6 mmole) de l'intermédiaire 28.1 dans 14 ml de CH₃OH et 10 ml de H₂SO₄ à 8% est chauffée pendant 7 heures à 60°C. Le mélange réactionnel est

5 finalement dilué par 20 ml d'eau et 30 ml d'AcOEt. Après agitation et décantation, la phase organique est lavée successivement par 20 ml d'une solution 1M de NaHCO₃ et 20 ml de saumure. La solution organique est finalement séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée à sec. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant Heptane/AcOEt : 1/1). Solide jaune. LC-MS : MH⁺ = 424,3.

Exemple 29: 2-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphénoxy)-N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]acétamide :

29.1) acide 2-[3,5-di(*tert*-butyl)-4-hydroxyphénoxy] acétique :

10 On ajoute 3,6 ml (46 mmol) d'acide trifluoroacétique à une solution de 1,56 g (4,64 mmol) de 2-[3,5-di(*tert*-butyl)-4-hydroxyphénoxy] acétate de *tert*-butyle (préparé selon J. Heterocycl. Chem. (1994) 31, 1439-1443) dans 20 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité 1 heure, concentré sous vide et le résidu est dissous dans 50 ml de Et₂O. La solution organique est extraite par 2 fois 25 ml d'une solution saturée de NaHCO₃, la phase aqueuse est ensuite lavée par 25 ml d'Et₂O. La solution aqueuse
15 basique est ensuite acidifiée, à 0°C, par une solution saturée de KHSO₄ et finalement le produit attendu est extrait à l'aide de 2 fois 25 ml d'Et₂O. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide pour conduire avec un rendement de 70% à une poudre blanche. Point de fusion : 172-173 °C.

20 29.2) 2-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphénoxy)-N-[(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl] acétamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 12.2, à partir de l'intermédiaire 29.1. Solide blanc. Point de fusion : 162,5-163°C.

29.3) 2-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphénoxy)-N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]acétamide :

25 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.2, à partir de l'intermédiaire 29.2. Solide blanc. Point de fusion : 133,5-134°C.

Exemple 30 : N¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-phényl-N³-(1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)malonamide :

30.1) 5-nitro-1-propylindoline :

30 A une solution de 2g (12,18 mmoles) de 5-nitroindoline dans 16 ml de DMF anhydre, on ajoute, à 20°C, par portions, 0,51 g (12,79 mmoles) de NaH à 60%. Après 30

minutes d'agitation supplémentaires, on ajoute 2,32 ml (25,58 mmoles) de 1-bromopropane goutte-à-goutte. L'agitation est maintenue pendant une nuit et le mélange réactionnel est finalement dilué par 50 ml d'eau et 50 ml d'AcOEt. Après agitation et décantation, la phase organique est successivement lavée par 25 ml d'eau et
5 25 ml de saumure, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée à sec sous vide. Le résidu d'évaporation est ensuite purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 9/1). Huile orange.

30.2) 1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamine:

A un mélange de 3,28 g (15,9 mmol) de 5-nitro-1-propylindoline et de 4 ml (80 mmol)
10 d'hydrate d'hydrazine dans 60 ml d'éthanol absolu, on ajoute environ 400 mg de nickel de Raney. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 5 heures. Après retour à 23 °C, on ajoute un peu de silice dans le ballon et on évapore le solvant sous vide. Le résidu d'évaporation est placé directement au sommet d'une colonne de chromatographie. Le produit attendu est élué à l'aide d'un mélange Heptane/AcOEt (1/9). On obtient une
15 huile noire qui est investie directement dans l'étape suivante.

30.3) N¹-[(3*S*)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-phényl-N³-(1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)malonamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 15, à partir de l'intermédiaire 30.2. Solide jaune. LC-MS : MH⁺ = 424,2.

20 Exemple 31 : N-(2-anilinophényl)-N'-[(3*S*)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]urée :

31.1) N-(2-anilinophényl)-N'-[(3*S*)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]urée :

Dans un tricol contenant une solution de 0,89 g (3 mmoles) de triphosgène dans 45 ml de CH₂Cl₂ anhydre, sous atmosphère inerte, on ajoute lentement (4 h) une solution de 1,48 g (8,15 mmoles) du bromhydrate de (*S*)-2-amino-4-butyrolactone et de 3,12 ml
25 (17,9 mmoles) de Diisopropyléthylamine dans 80 ml de CH₂Cl₂ anhydre. Après 15 minutes d'agitation supplémentaire, on ajoute en une seule fois une solution de 1,5 g (8,15 mmoles) de N¹-phenyl-1,2-benzenediamine et de 3,12 ml (17,9 mmoles) de Diisopropyléthylamine dans 45 ml de CH₂Cl₂ anhydre. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé 5 heures à 60°C. Après concentration à sec sous vide, le résidu est
30 partitionné entre 50 ml d'AcOEt et 50 ml d'eau. Après agitation et décantation, la phase organique est lavée successivement par 50 ml d'eau et 50 ml de saumure.. La solution organique est ensuite séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu

d'évaporation est ensuite purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 1/2). Solide rosé. Point de fusion : 63-65°C.

31.2) N-(2-anilinophényl)-N'-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]urée :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.2, à partir de l'intermédiaire 31.1. Solide rose pâle. LC-MS : $MH^+ = 314,3$.

Exemple 32 : N¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-N²-(1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)ethanediamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 30, l'éthyl chloro(oxo)acetate étant utilisé à la place de l'acide 3-(benzyloxy)-3-oxo-2-phénylpropanoïque. Solide jaune pâle. Point de fusion : 120-122°C.

Exemple 33 : (2R)-N-[(1S)-1-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-phényléthyl]-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2H-chromène-2-carboxamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 14, le (R)-Trolox étant utilisé à la place de l'intermédiaire 12.1 et l'ester méthylique de la L-phénylalanine remplaçant l'ester méthylique de la L-Leucine. Huile jaune. LC-MS : $MH^+ = 426,2$.

Exemple 34 : N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-5-indolinecarboxamide :

34.1) 5-méthyl 1,5-indolinedicarboxylate de *tert*-butyle :

A une solution de 0,85 g (4,8 mmoles) de 5-indolinecarboxylate de méthyle (J Heterocycl Chem (1993) 30 (4), 1133-1136) dans 15 ml de CH_2Cl_2 , à 20°C, on ajoute successivement 1,26 g (5,8 mmoles) de di-*tert*-butyldicarbonate et 0,80 ml (5,8 mmoles) de Et_3N . Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures et concentré à sec sous vide. Le résidu est partagé entre 50 ml d'AcOEt et 25 ml d'eau. Après agitation et décantation, la phase organique est lavée par 25 ml de saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec sous vide. La poudre obtenue est suspendue dans de l'heptane, agitée et filtrée pour conduire à un solide blanc avec un rendement de 73%. Point de fusion = 107-107,5°C.

34.2) acide 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-indolinecarboxylique:

On agite 24 heures, à 20°C, une solution de 0,97 g (3,49 mmoles) de l'intermédiaire 34.1 et de 0,16 g (3,84 mmoles) de LiOH dans un mélange de 20 ml de THF et 20 ml

d'eau. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi par un bain de glace, acidifié à l'aide d'une solution 1M KHSO₄ et dilué par 50 ml d'AcOEt. La phase organique est ensuite décantée, lavée par 25 ml de saumure, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée à sec sous vide. On obtient un solide blanc (92%) utilisé tel quel dans l'étape suivante.

- 5 34.3) 5-({[(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)-1-indolinecarboxylate de *tert*-butyle :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 12.2, l'intermédiaire 34.2 remplaçant l'intermédiaire 12.1. Solide blanc. Point de fusion : 172,5-173°C.

- 10 34.4) 5-({[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)-1-indolinecarboxylate de *tert*-butyle :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.2, l'intermédiaire 34.3 remplaçant l'intermédiaire 1.1. Solide blanc. Point de fusion : 141-141,5°C.

- 15 34.5) N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-5-indolinecarboxamide :

- A une solution de 0,4 g (1,15 mmoles) de l'intermédiaire 34.4 dans 10 ml de CH₂Cl₂, refroidie à l'aide d'un bain de glace, on ajoute goutte-à-goutte 6 ml (24 mmoles) d'une solution de HCl 4N dans le dioxanne. Après 2 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous vide. Le résidu est dissous dans 20 ml d'eau et la
- 20 solution aqueuse est lavée successivement par 20 ml d'AcOEt et 20 ml de CH₂Cl₂. La phase aqueuse est ensuite rendue basique par l'addition d'une solution saturée de Na₂CO₃ et le produit est finalement extrait à l'aide de 2 fois 20 ml d'AcOEt. La solution organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂/Acétone : 1/1).
- 25 Solide blanc. LC-MS : MH⁺ = 249,2.

Les exemples 35 à 37 illustrent des composés susceptibles d'être préparés selon les schémas de synthèse précédemment décrits.

Exemple 35 : (2S)-2-({[(4-anilinoanilino)carbonyl]amino}-N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-4-methylpentanamide

- 30 Exemple 36 : (2S)-2-({[(1-benzyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]carbonyl}amino)-N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-4-methylpentanamide

Exemple 37: (2S)-N-[(3S)-2-hydroxytetrahydro-3-furanyl]-4-methyl-2-[[[1-(1-naphthylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]amino}carbonyl]amino]pentanamide

Etude pharmacologique des produits de l'invention

Etude des effets sur la Calpaine I porcine :

- 5 La méthode utilisée est celle décrite par Mallya et coll. (Biochemical and biophysical research communications 248 293-296 (1998). L'activité calpain *in vitro* est suivie par la mesure de la fluorescence due à la dégradation d'un substrat artificiel de l'enzyme Suc-LY-AMC (Suc-Leu-Tyr-aminométhylcoumarine). L'aminométhylcoumarine libérée fluoresce à 460 nm sous une excitation à 380 nm. Les inhibiteurs testés sont dissous dans
- 10 du DMSO à 40 fois la concentration finale. 5 μ l de solution sont déposés dans une plaque 96 puits à paroi noire. 175 μ l/puits de tampon de réaction contenant la calpain I et son substrat sont alors ajoutés. La réaction est démarrée par l'ajout de 20 μ l de CaCl₂ 50 mM. Les plaques sont incubées à 25° C et la fluorescence (380 nm excitation et 460 nm émission) est lue au bout de 30 minutes à l'aide d'un lecteur de microplaques (Victor,
- 15 Wallack). Les CI₅₀ sont déterminées par le calcul des rapports fluorescence produit / fluorescence témoin DMSO. Composition du tampon de la réaction enzymatique : Tris-HCl 50 mM pH 7.5, NaCl 50 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, b-Mercaptoéthanol 5 mM, Suc-LY-AMC 1mM (Bachem, ref. I-1355) et 2.5 U/ml Calpain I (érythrocytes porcins, Calbiochem ref 208712).). Sur ce test, la valeur IC₅₀ de certains composés selon
- 20 l'invention est inférieure à 5 μ M.

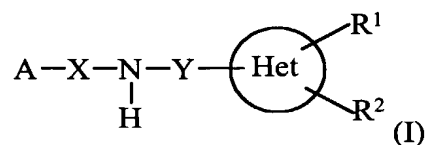
Etude des effets sur la peroxydation lipidique du cortex cérébral de rat :

- L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leurs effets sur le degré de peroxydation lipidique, déterminée par la concentration en malondialdéhyde (MDA). Le MDA produit par la peroxydation des acides gras insaturés
- 25 est un bon indice de la peroxydation lipidique (H Esterbauer and KH Cheeseman, *Meth. Enzymol.* (1990) 186 : 407-421). Des rats mâles Sprague Dawley de 200 à 250 g (Charles River) ont été sacrifiés par décapitation. Le cortex cérébral est prélevé, puis homogénéisé au potter de Thomas dans du tampon Tris-HCl 20 mM, pH = 7,4. L'homogénat est centrifugé deux fois à 50 000 g pendant 10 minutes à 4° C. Le culot est conservé à -
- 30 80° C. Le jour de l'expérience, le culot est remis en suspension à la concentration de 1 g / 15 ml et centrifugé à 515 g pendant 10 minutes à 4° C. Le surnageant est utilisé immédiatement pour la détermination de la peroxydation lipidique. L'homogénat de cortex cérébral de rat (500 μ l) est incubé à 37° C pendant 15 minutes en présence des composés à tester ou du solvant (10 μ l). La réaction de peroxydation lipidique est initiée

par l'ajout de 50 μ l de FeCl_2 à 1 mM, d'EDTA à 1 mM et d'acide ascorbique à 4 mM. Après 30 minutes d'incubation à 37° C, la réaction est arrêtée par l'ajout de 50 μ l d'une solution de di tertio butyl toluène hydroxylé (BHT, 0,2 %). Le MDA est quantifié à l'aide d'un test colorimétrique, en faisant réagir un réactif chromogène (R) le N-méthyl-
5 2-phénylindole (650 μ l) avec 200 μ l de l'homogénat pendant 1 heure à 45° C. La condensation d'une molécule de MDA avec deux molécules de réactif R produit un chromophore stable dont la longueur d'onde d'absorbance maximale est égale à 586 nm. (Caldwell et coll. European J. Pharmacol. (1995) 285, 203-206). Sur ce test, la valeur IC_{50} des composés selon l'invention est inférieure à 5 μ M.

REVENDICATIONS

5 1. Composés de formule générale (I)



sous forme racémique, d'énantiomères, de diastéréoisomères ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle

R¹ représente un atome d'hydrogène, un radical -OR³, -SR³, oxo ou un acétal cyclique,

10 dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylcarbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou -NR⁴R⁵ ;

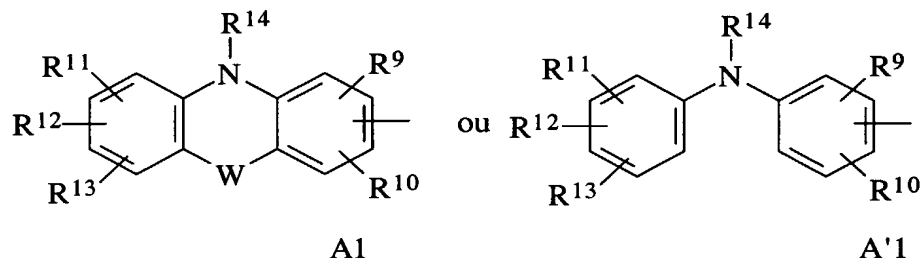
15 R⁴ et R⁵ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R⁴ et R⁵ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

20 R² représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle ou aralkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : -OR⁶, -NR⁷R⁸, halogène, cyano, nitro ou alkyle,

dans lequel R⁶, R⁷ et R⁸ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle, aralkyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle ;

A représente

soit un radical A1 ou A'1



dans lequel R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou -NR¹⁵R¹⁶,

R¹⁵ et R¹⁶ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹⁷, ou bien R¹⁵ et R¹⁶ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{17} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $-NR^{18}R^{19}$,

R¹⁸ et R¹⁹ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R¹⁸ et R¹⁹ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{14} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR²⁰,

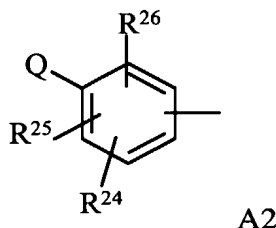
R²⁰ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy, aryle, aralkyle, hétérocycloalkyle ou -NR²¹R²²,

dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou -NR⁴R⁵ ;

R²¹ et R²² représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R²¹ et R²² forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

W représente une liaison, O ou S ou encore un radical -NR²³, dans lequel R²³ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical A2



dans lequel

5 R^{24} , R^{25} et R^{26} représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR^{27} , un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou un radical $-NR^{28}R^{29}$,

R^{27} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R^{28} et R^{29} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{30}$, ou bien R^{28} et R^{29} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

10 R^{30} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $-NR^{31}R^{32}$,

R^{31} et R^{32} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{31} et R^{32} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

15 Q représente $-OR^{33}$, $-SR^{33}$, $-NR^{34}R^{35}$ ou un radical aryle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou $-NR^{15}R^{16}$,

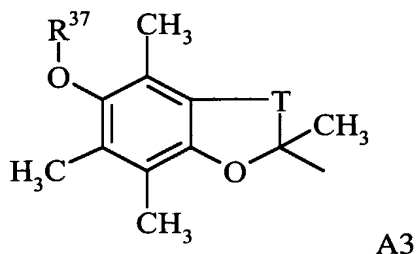
R^{33} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylcarbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

20 dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou $-NR^4R^5$;

25 R^{34} et R^{35} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical $-CO-R^{36}$, ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{36} représentant un radical alkyle ;

soit un radical A3

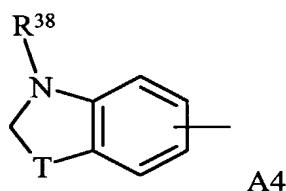


5 dans lequel R^{37} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylcarbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou $-NR^4R^5$;

10 T représente un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;

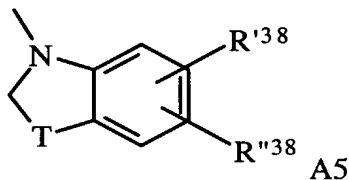
soit un radical A4



15 dans lequel R^{38} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, $-(CH_2)_q-NR^{39}R^{40}$ ou aralkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : OH, alkyle, halogène, nitro, alkoxy ou $-NR^{39}R^{40}$,

q étant un entier compris entre 2 et 6 ;

soit un radical A5



dans lequel R'^{38} et R''^{38} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, nitro, $-NR^{39}R^{40}$, un radical alkyle ou arylalkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : OH, les radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy ou $-NR^{39}R^{40}$,

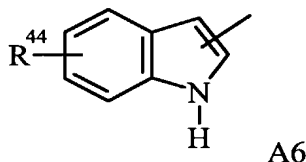
R^{39} , R^{40} , R^{39} et R^{40} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{41}$, ou bien R^{39} et R^{40} ou R^{39} et R^{40} forment ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{41} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $-NR^{42}R^{43}$,

R^{42} et R^{43} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{42} et R^{43} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

T représentant un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ,

soit enfin un radical A6



dans lequel R^{44} représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy ;

X représente $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-D-CO-$, $-CO-N(R^{45})-D-CO-$, $-CO-D-CO-$, $-CH=CH-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-O-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-NH-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-CO-N(R^{45})-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-S-(CH_2)_n-CO-$ ou $-Z-CO-$;

D représente un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi alkyle, alkoxy, OH, nitro, halogène, cyano, ou carboxyl éventuellement estérifié par un radical alkyle ;

Z représente un hétérocycle,

5 R⁴⁵ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R⁴⁶ et R⁴⁷ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle ou aralkyle dont les groupements alkyle et aryle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, -SH, halogène, nitro, alkyle, alkoxy, alkylthio, aralkoxy, aryl-alkylthio, -NR⁴⁸R⁴⁹ et carboxyl
10 éventuellement estérifié par un radical alkyle ;

R⁴⁸ et R⁴⁹ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR⁵⁰, ou bien R⁴⁸ et R⁴⁹ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R⁵⁰ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR⁵¹R⁵²,

15 R⁵¹ et R⁵² représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R⁵¹ et R⁵² forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué ;

n étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Y représente -(CH₂)_p- , -C(R⁵³R⁵⁴)-(CH₂)_p- , -C(R⁵³R⁵⁴)-CO- ;

20 R⁵³ et R⁵⁴ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, halogène, nitro, alkyle, alkoxy, -NR⁵⁵R⁵⁶,

R⁵⁵ et R⁵⁶ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un
25 groupe -COR⁵⁷, ou bien R⁵⁵ et R⁵⁶ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué,

R⁵⁷ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR⁵⁸R⁵⁹,

R^{58} et R^{59} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{58} et R^{59} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué ;

p étant un entier compris entre 0 et 6 ;

5 Het représente un hétérocycle,

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits composés de formule générale (I),

à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle lorsque Het représente tétrahydrofuranne ou tétrahydropyranne, R^1 le radical OR^3 avec R^3 représentant un atome
 10 d'hydrogène, un radical alkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylcarbonyle dont le radical hétérocycloalkyle est branché par un atome de carbone, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, R^2 un hydrogène et Y le radical $-(CH_2)_p-$ avec $p = 0$, alors X ne représente pas $-CO-N(R^{45})-C(R^{46}R^{47})-CO-$ avec $R^{45} = R^{46} = H$.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que Het représente un radical
 15 monocyclique contenant de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O et N.

3. Composés selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisés en ce que Het représente tétrahydrofuranne, dioxolane, pyrrolidine, 1,3-oxazolidine, et R^1 représente l'atome d'hydrogène, le radical $-OR^3$ ou oxo.

4. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que X représente
 20 $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CO-$, $-O-(CH_2)_n-CO-$, $-CO-N(R^{45})-D-CO-$, $-N(R^{45})-CO-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-N(R^{45})-CO-NH-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-N(R^{45})-(CH_2)_n-CO-$, $-CO-N(R^{45})-C(R^{46}R^{47})-CO$ ou $-Z-CO-$.

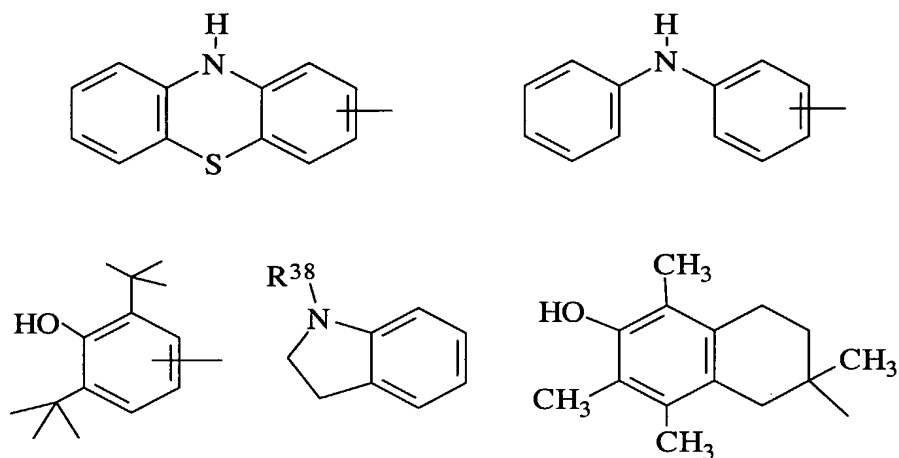
5. Composés selon la revendication 4, caractérisés en ce que R^{45} et R^{47} représentent l'atome d'hydrogène, R^{46} l'atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phényle, D le radical
 25 phénylène et Z le radical thiazole.

6. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que R^2 représente un atome d'hydrogène ou un radical aralkyle, et de préférence benzyle.

7. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que A représente soit A1 avec W représentant l'atome de soufre ; soit A'1 ; soit A2 avec R^{24} , R^{25}
 30 et R^{26} qui représentent, indépendamment, un hydrogène ou un radical alkyle et Q qui

représente $-OR^{33}$; soit A3 avec T représentant le radical $-(CH_2)_2-$; soit A4 avec T représentant le radical $-(CH_2)-$,

8. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que A représente un radical choisi parmi



5 9. Composés répondant à l'une des formules suivantes :

(2R)-6-hydroxy-N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2H-chromène-2-carboxamide ;

N-1-(4-anilinophényl)-N-4-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl] succinamide ;

Acétate de (3S)-3-{[4-(4-anilinoanilino)-4-oxobutanoyl]amino}tétrahydro-2-furanyl ;

10 N-1-(4-anilinophényl)-N-4-[(1S)-1-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-méthylbutyl] succinamide ;

N-1-(4-anilinophényl)-N-3-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-phénylmalonamide ;

3-(4-anilinoanilino)tétrahydro-2-furanol ;

N-[(1S)-1-({[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)-3-méthylbutyl]-10H-phénothiazine-2-carboxamide ;

15 Acétate de (3S)-3-({[(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-amino]pentanoyl} amino)tétrahydro-2-furanyl ;

N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazole-4-carboxamide ;

N-[4-({[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)phényl]-10H-phénothiazine-2-carboxamide ;

N-[(1S)-1-({[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)-3-méthylbutyl]-10H-phénothiazine-1-carboxamide ;

- 5 Pivalate de (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl ;

3,3-diméthylbutanoate de (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl ;

- 10 (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl benzoate ;

(3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl phénylacetate ;

(3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl (2S)-2-(diméthylamino)-3-phénylpropanoate ;

- 15 4-morpholinecarboxylate de (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl}amino)tétrahydro-2-furanyl ;

N-[(1S)-3-méthyl-1-[(3-oxo-1-pyrrolidiny]carbonyl]butyl]-10H-phénothiazine-2-carboxamide ;

- 20 2-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphénoxy)-N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]acétamide ;

N¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-phényl-N³-(1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)malonamide ;

N-(2-anilinophényl)-N'-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]urée ;

- 25 N¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-N²-(1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)ethanediamide ;

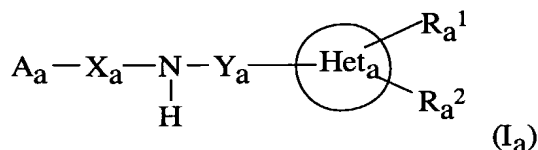
(2R)-N-[(1S)-1-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-phényléthyl]-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2H-chromène-2-carboxamide ;

N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-5-indolinecarboxamide.

10. A titre de médicaments, des composés selon l'une des revendications 1 à 9.

11. Compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, au moins un médicament tel que défini à la revendication 10.

12. Utilisation de composés de formule (I_a) telle que définie ci-dessus,



sous forme racémique, d'énantiomères, de diastéréoisomères ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle

R_a¹ représente un atome d'hydrogène, un radical -OR³, -SR³, oxo ou un acétal cyclique,

dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylcarbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou -NR⁴R⁵;

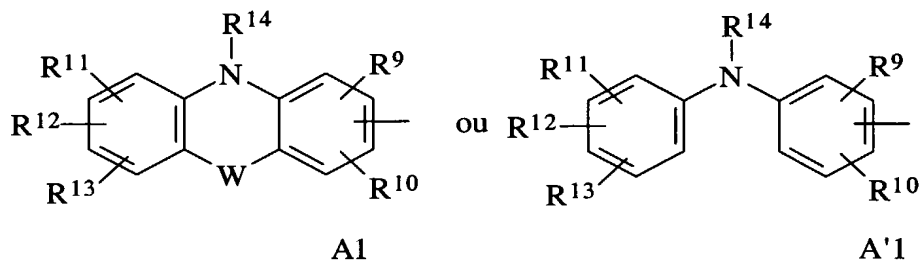
R⁴ et R⁵ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R⁴ et R⁵ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R_a² représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle ou aralkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : -OR⁶, -NR⁷R⁸, halogène, cyano, nitro ou alkyle,

dans lequel R⁶, R⁷ et R⁸ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle, aralkyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle;

A_a représente

soit un radical A1 ou A'1



5 dans lequel R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou -NR¹⁵R¹⁶,

R¹⁵ et R¹⁶ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR¹⁷, ou bien R¹⁵ et R¹⁶ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{17} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $-NR^{18}R^{19}$,

10 R¹⁸ et R¹⁹ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R¹⁸ et R¹⁹ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{14} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{20}$,

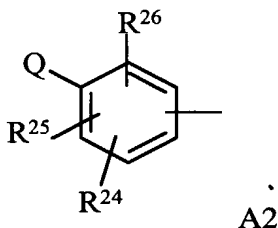
15 R²⁰ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy, aryle, aralkyle, hétérocycloalkyle ou -NR²¹R²²,

dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou -NR⁴R⁵;

20 R²¹ et R²² représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R²¹ et R²² forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

W représente une liaison, O ou S ou encore un radical -NR²³, dans lequel R²³ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical A2



dans lequel

5 R^{24} , R^{25} et R^{26} représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR^{27} , un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou un radical $-NR^{28}R^{29}$,

R^{27} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R^{28} et R^{29} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe $-COR^{30}$, ou bien R^{28} et R^{29} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

10 R^{30} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou $-NR^{31}R^{32}$,

R^{31} et R^{32} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{31} et R^{32} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

15 Q représente $-OR^{33}$, $-SR^{33}$, $-NR^{34}R^{35}$ ou un radical aryle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou $-NR^{15}R^{16}$,

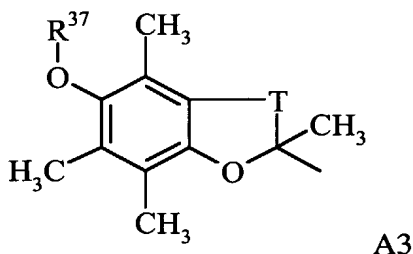
R^{33} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylcarbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

20 dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou $-NR^4R^5$;

25 R^{34} et R^{35} représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical $-CO-R^{36}$, ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R^{36} représentant un radical alkyle ;

soit un radical A3

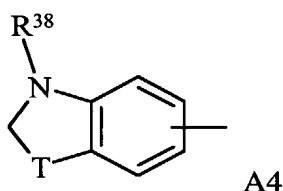


5 dans lequel R^{37} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, arylalkyle, hétérocycloalkylcarbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

dans lesquels les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle, OH, alkoxy, nitro, cyano, halogène ou $-NR^4R^5$;

10 T représente un radical $-(CH_2)_m-$ avec $m = 1$ ou 2 ;

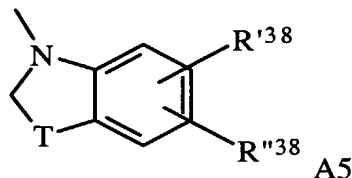
soit un radical A4



15 dans lequel R^{38} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, $-(CH_2)_q-NR^{39}R^{40}$ ou aralkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : OH, alkyle, halogène, nitro, alkoxy ou $-NR^{39}R^{40}$,

q étant un entier compris entre 2 et 6 ;

soit un radical A5



5 dans lequel R'³⁸ et R''³⁸ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, nitro, -NR'³⁹R'⁴⁰, un radical alkyle ou arylalkyle, le groupement aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : OH, les radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy ou -NR'³⁹R'⁴⁰,

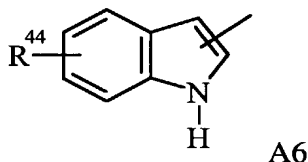
R'³⁹, R'⁴⁰, R'³⁹ et R'⁴⁰ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR⁴¹, ou bien R'³⁹ et R'⁴⁰ ou R'³⁹ et R'⁴⁰ forment ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué,

R⁴¹ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR⁴²R⁴³,

10 R⁴² et R⁴³ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R⁴² et R⁴³ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

T représentant un radical -(CH₂)_m- avec m = 1 ou 2,

soit enfin un radical A6



15

dans lequel R⁴⁴ représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy ;

X_a représente -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -N(R⁴⁵)-CO-(CH₂)_n-CO-, -N(R⁴⁵)-CO-D-CO-,
 -CO-N(R⁴⁵)-D-CO-, -CO-D-CO-, -CH=CH-(CH₂)_n-CO-, -N(R⁴⁵)-(CH₂)_n-CO-,
 20 -N(R⁴⁵)-CO-C(R⁴⁶R⁴⁷)-CO-, -O-(CH₂)_n-CO-, -N(R⁴⁵)-CO-NH-C(R⁴⁶R⁴⁷)-CO-,
 -CO-N(R⁴⁵)-C(R⁴⁶R⁴⁷)-CO-, -S-(CH₂)_n-CO- ou -Z-CO- ;

D représente un radical phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi alkyle, alkoxy, OH, nitro, halogène, cyano, ou carboxyl éventuellement estérifié par un radical alkyle ;

Z représente un hétérocycle,

5 R⁴⁵ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R⁴⁶ et R⁴⁷ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aryle ou aralkyle dont les groupements alkyle et aryle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, -SH, halogène, nitro, alkyle, alkoxy, alkylthio, aralkoxy, aryl-alkylthio, -NR⁴⁸R⁴⁹ et carboxyl
10 éventuellement estérifié par un radical alkyle ;

R⁴⁸ et R⁴⁹ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR⁵⁰, ou bien R⁴⁸ et R⁴⁹ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

R⁵⁰ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR⁵¹R⁵²,

15 R⁵¹ et R⁵² représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R⁵¹ et R⁵² forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué ;

n étant un entier compris entre 0 et 6 ;

Y_a représente -(CH₂)_p-, -C(R⁵³R⁵⁴)-(CH₂)_p-, -C(R⁵³R⁵⁴)-CO- ;

20 R⁵³ et R⁵⁴ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical aralkyle dont le groupement aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : le groupe OH, halogène, nitro, alkyle, alkoxy, -NR⁵⁵R⁵⁶,

R⁵⁵ et R⁵⁶ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un
25 groupe -COR⁵⁷, ou bien R⁵⁵ et R⁵⁶ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle éventuellement substitué,

R⁵⁷ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR⁵⁸R⁵⁹,

R⁵⁸ et R⁵⁹ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R⁵⁸ et R⁵⁹ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué ;

p étant un entier compris entre 0 et 6 ;

5 Het_a représente un hétérocycle,

ainsi que des sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits composés de formule générale (I),

pour la préparation de médicaments pour le traitement de pathologies où les calpaïnes et / ou les formes réactives de l'oxygène sont impliquées.

10 13. Utilisation de composés de formule (I_a) selon la revendication 12, pour la préparation de médicaments pour le traitement de pathologies où les formes réactives de l'oxygène sont impliquées.

14. Utilisation de composés de formule (I_a) selon la revendication 12, pour la préparation de médicaments pour le traitement de pathologies où les formes réactives de l'oxygène et
15 les calpaïnes sont impliquées.

15. Utilisation de composés de formule (I_a) selon l'une des revendications 12 à 14, pour la préparation de médicaments pour le traitement de pathologies des maladies inflammatoires et immunologiques, des maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires, des troubles du système nerveux central ou périphérique, de l'ostéoporose,
20 des dystrophies musculaires, des maladies prolifératives, de la cataracte, des transplantations d'organes, des maladies auto-immunes et virales, du cancer, et de toutes les pathologies caractérisées par une production excessive des ROS et / ou une activation des calpaïnes.

16. Utilisation de composés de formule (I_a) selon l'une des revendications 12 à 15, caractérisés en ce que Het représente un radical monocyclique contenant de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O et N.
25

17. Utilisation de composés de formule (I_a) selon l'une des revendications 12 à 16, caractérisés en ce que Het représente tétrahydrofuranne, dioxolane, pyrrolidine, 1,3-oxazolidine, et R¹ représente l'atome d'hydrogène, le radical -OR³ ou oxo.

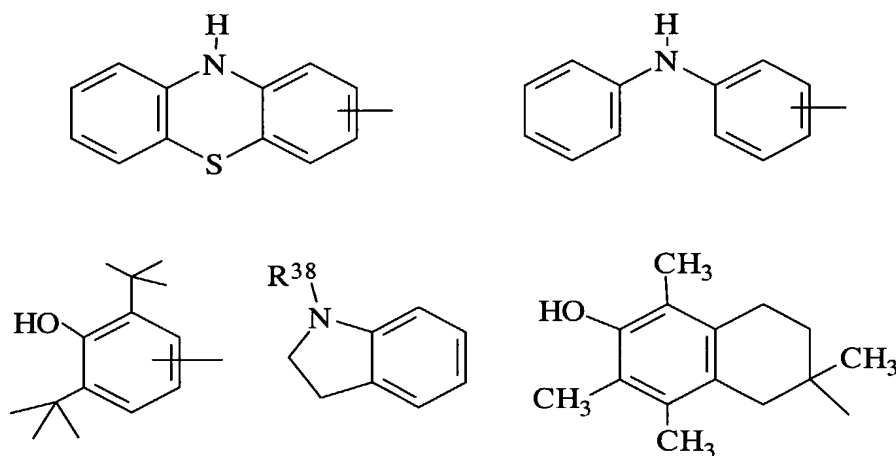
18. Utilisation de composés de formule (I_a) selon l'une des revendications 12 à 17, caractérisés en ce que X représente $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CO-$, $-O-(CH_2)_n-CO-$, $-CO-N(R^{45})-D-CO-$, $-N(R^{45})-CO-(CH_2)_n-CO-$, $-N(R^{45})-CO-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-N(R^{45})-CO-NH-C(R^{46}R^{47})-CO-$, $-N(R^{45})-(CH_2)_n-CO-$, $-CO-N(R^{45})-C(R^{46}R^{47})-CO$ ou $-Z-CO-$.

19. Utilisation de composés de formule (I_a) selon la revendication 18, caractérisés en ce que R⁴⁵ et R⁴⁷ représentent l'atome d'hydrogène, R⁴⁶ l'atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phényle, D le radical phénylène et Z le radical thiazole.

20. Utilisation de composés de formule (I_a) selon l'une des revendications 12 à 19, caractérisés en ce que R² représente un atome d'hydrogène ou un radical aralkyle, et de préférence benzyle.

21. Utilisation de composés de formule (I_a) selon l'une des revendications 12 à 20, caractérisés en ce que A représente soit A1 avec W représentant l'atome de soufre ; soit A'1 ; soit A2 avec R²⁴, R²⁵ et R²⁶ qui représentent, indépendamment, un hydrogène ou un radical alkyle et Q qui représente $-OR^{33}$; soit A3 avec T représentant le radical $-(CH_2)_2-$; soit A4 avec T représentant le radical $-(CH_2)-$,

22. Utilisation de composés de formule (I_a) selon l'une des revendications 12 à 21, caractérisés en ce que A représente un radical choisi parmi



23. Utilisation de composés de formule (I_a) selon l'une des revendications 12 à 22, caractérisés en ce qu'ils répondent à l'une des formules suivantes :

(2R)-6-hydroxy-N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2H-chromène-2-carboxamide ;

- N-1-(4-anilinophényl)-N-4-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl] succinamide ;
- Acétate de (3S)-3-{[4-(4-anilinoanilino)-4-oxobutanoyl]amino}tétrahydro-2-furanyl ;
- N-1-(4-anilinophényl)-N-4-[(1S)-1-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-méthylbutyl] succinamide ;
- N-1-(4-anilinophényl)-N-3-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-phénylmalonamide ;
- 5 3-(4-anilinoanilino)tétrahydro-2-furanol ;
- N-[(1S)-1-({[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)-3-méthylbutyl]-10H-phénothiazine-2-carboxamide ;
- Acétate de (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)-amino]pentanoyl} amino)tétrahydro-2-furanyl ;
- 10 N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazole-4-carboxamide ;
- N-[4-({[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)phényl]-10H-phénothiazine-2-carboxamide ;
- N-[(1S)-1-({[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino}carbonyl)-3-méthylbutyl]-10H-phénothiazine-1-carboxamide ;
- 15 Pivalate de (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl} amino)tétrahydro-2-furanyl ;
- 3,3-diméthylbutanoate de (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl} amino)tétrahydro-2-furanyl ;
- 20 (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl} amino)tétrahydro-2-furanyl benzoate ;
- (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl} amino)tétrahydro-2-furanyl phénylacetate ;
- (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl} amino)tétrahydro-2-furanyl (2S)-2-(diméthylamino)-3-phénylpropanoate ;
- 25 4-morpholinecarboxylate de (3S)-3-({(2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoyl} amino)tétrahydro-2-furanyl ;

N-[(1S)-3-méthyl-1-[(3-oxo-1-pyrrolidiny)carbonyl]butyl]-10*H*-phénothiazine-2-carboxamide ;

2-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphénoxy)-N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]acétamide ;

- 5 N¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-2-phényl-N³-(1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)malonamide ;

N-(2-anilinophényl)-N'-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]urée ;

N¹-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-N²-(1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)ethanediamide ;

- 10 (2*R*)-N-[(1S)-1-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-phényléthyl]-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2*H*-chromène-2-carboxamide ;

N-[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]-5-indolinecarboxamide.

24. A titre de produits industriels, les composés répondant à l'une des formules suivantes :

- 15 N-1-(4-anilinophényl)-N-4-[(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]succinamide ;
- (2*S*)-2-{[4-(4-anilinoanilino)-4-oxobutanoyl]amino}-4-méthylpentanoate de méthyle ;
- N-1-(4-anilinophényl)-N-4-[(1S)-1-formyl-3-méthylbutyl]succinamide ;
- benzyl 3-(4-anilinoanilino)-3-oxo-2-phénylpropanoate ;
- 20 acide 3-(4-anilinoanilino)-3-oxo-2-phénylpropanoïque ;
- N-1-(4-anilinophényl)-N-3-[(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]-2-phénylmalonamide ;
- 3-(4-anilinoanilino)dihydro-2(3*H*)-furanone ;
- (2*S*)-4-méthyl-2-[(10*H*-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoate de méthyle ;
- 25 acide (2*S*)-4-méthyl-2-[(10*H*-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]pentanoïque ;

- N-[(1S)-3-méthyl-1-([(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]amino)carbonyl]butyl]-10H-phénothiazine-2-carboxamide ;
- 2-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazole-4-carboxylate d'éthyle ;
- acide 2-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazole-4-carboxylique ;
- 5 N-[(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]-2-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazole-4-carboxamide ;
- 4-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]benzoate de méthyle ;
- acide 4-[(10H-phénothiazin-2-ylcarbonyl)amino]benzoïque ;
- 10 N-[4-([(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]amino)carbonyl]phényl]-10H-phénothiazine-2-carboxamide ;
- (2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-1-ylcarbonyl)amino]pentanoate de méthyle ;
- acide (2S)-4-méthyl-2-[(10H-phénothiazin-1-ylcarbonyl)amino]pentanoïque ;
- N-[(1S)-1-([(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]amino)carbonyl]-3-méthylbutyl]-10H-phénothiazine-1-carboxamide ;
- 15 N-[(1S)-1-(1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-ylcarbonyl)-3-méthylbutyl]-10H-phénothiazine-2-carboxamide ;
- 2-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphénoxy)-N-[(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]acétamide
- 5-nitro-1-propylindoline ;
- 20 1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamine;
- 3-oxo-2-phényl-N-(1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-béta-alanine ;
- N¹-[(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]-2-phényl-N³-(1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)malonamide;
- N-(2-anilinophényl)-N'-[(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]urée ;
- 25 oxo[(1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)amino]acétate d'éthyle ;

acide oxo[(1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]acétique ;

(2S)-2-([[(2R)-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]carbonyl]amino)-3-phenylpropanoate de méthyle ;

5 (2R)-N-[(1S)-1-benzyl-2-oxoéthyl]-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2H-chromène-2-carboxamide ;

5-méthyl 1,5-indolinedicarboxylate de *tert*-butyle ;

acide 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-indolinecarboxylique ;

5-([[(3S)-2-oxotétrahydro-3-furanyl]amino]carbonyl)-1-indolinecarboxylate de *tert*-butyle ;

10 5-([[(3S)-2-hydroxytétrahydro-3-furanyl]amino]carbonyl)-1-indolinecarboxylate de *tert*-butyle.